



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO LONGITUDINAL DA EFICÁCIA DA ENROFLOXACINA NO TRATAMENTO
DA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO COMPLICADA NO CÃO

INÊS FREIRE NORBERTO DIAS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria
Fernandes Ferreira São Braz

Doutora Maria Constança
Matias Ferreira Pomba

Doutora Ana Mafalda Gonçalves
Xavier Lourenço Martins

Dr^a. Joana Filipa Paiva de Ferreira
Gomes Carneiro

ORIENTADORA

Doutora Maria Constança
Matias Ferreira Pomba

CO-ORIENTADORA

Dr^a Joana Filipa Paiva de
Ferreira Gomes Carneiro

LISBOA

2011



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO LONGITUDINAL DA EFICÁCIA DA ENROFLOXACINA NO TRATAMENTO
DA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO COMPLICADA NO CÃO

INÊS FREIRE NORBERTO DIAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria
Fernandes Ferreira São Braz

Doutora Maria Constança
Matias Ferreira Pomba

Doutora Ana Mafalda Gonçalves
Xavier Lourenço Martins

Dr^a. Joana Filipa Paiva de Ferreira
Gomes Carneiro

ORIENTADORA

Doutora Maria Constança
Matias Ferreira Pomba

CO-ORIENTADORA

Dr^a Joana Filipa Paiva de
Ferreira Gomes Carneiro

LISBOA

2011

À minha família, ao Bruno e ao Eddie.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Maria Constança Pomba por toda a paciência, disponibilidade, compreensão, boa disposição mesmo nos momentos em que tudo parecia mais difícil. Mas acima de tudo por ter sido, além de professora uma amiga que não vou esquecer. Obrigada também, por todo o conhecimento transmitido aquando da realização desta dissertação.

À minha co-orientadora Dr.^a Joana Gomes Carneiro por todo o apoio prestado, pelo que me ensinou nos momentos em que estivemos juntas e por me ter elucidado em momentos de dúvida.

À Dr.^a Natacha Couto um imenso obrigada, por tudo o que me ensinou no laboratório, pela disponibilidade demonstrada e pela paciência, sem ela tudo teria sido muito mais difícil.

À Professora Doutora Conceição Peleteiro por permitir a participação da Bubas neste estudo e pela disponibilidade e interesse demonstrados.

À Dr.^a Maria José Vasconcelos pela cooperação neste estudo e pela disponibilidade que sempre demonstrou quando solicitada.

À Dr.^a Marina Coelho pelo interesse manifestado na realização deste estudo, disponibilidade, dedicação e espírito de entre ajuda.

Ao Dr. Bruno Baptista e Dr. Sérgio Pereira pela ajuda prestada na realização de alguns procedimentos laboratoriais.

A todos os médicos, auxiliares, recepcionistas e estagiários do Hospital Escolar da FMV - UTL, pelo carinho e amizade demonstradas durante o meu estágio e que fizeram dele, uma experiência única que me fez crescer muito, quer enquanto pessoa, quer como futura Médica Veterinária.

A todos os proprietários dos animais pela colaboração neste estudo.

Aos meus pais porque sem eles nada disto seria possível. Obrigado por todo o apoio e compreensão, por me ajudarem a ultrapassar todos os obstáculos e a chegar até aqui!

Ao meu irmão porque sempre acreditou em mim e que tudo isto seria possível.

Ao Bruno, que sem dúvida foi a pessoa que mais esteve ao meu lado em todo este processo, que me apoiou, que me fez sempre seguir em frente, mesmo quando tudo parecia muito difícil e que sempre acreditou que ia conseguir atingir todos os meus objectivos. O seu voto de confiança foi essencial para chegar aqui. Um enorme Obrigada!

À Fábia por todo o optimismo e companheirismo, porque foi e é uma grande amiga em todas as horas!

Um agradecimento muito especial ao meu Eddie, que mudou a minha vida e que esteve sempre presente enquanto escrevia esta dissertação. A sua presença deu-me sempre força e ânimo para continuar!

RESUMO - ESTUDO LONGITUDINAL DA EFICÁCIA DA ENROFLOXACINA NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO COMPLICADA NO CÃO

As infecções do tracto urinário complicadas estão associadas a alterações estruturais ou funcionais do tracto genitourinário ou à presença de doenças concomitantes que interfiram com os mecanismos de defesa do hospedeiro o que aumenta o risco de adquirir infecção ou falha terapêutica. O objectivo deste estudo foi avaliar as propriedades bactericida e concentração - dependente da enrofloxacin quando utilizada no dobro da dose padrão, uma vez ao dia durante 7 dias no tratamento da ITUc no cão. Durante 4 meses, 14 cães com sinais de ITU inferior, factores que predispuessem a uma potencial ITUc e sem antibioterapia prévia foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram avaliados clinicamente (através de um inquérito) e a urina foi colhida para urianálise e urocultura aos dias 0, 3, 7 e 12. A urocultura e os testes de susceptibilidade a antibióticos foram realizados segundo os métodos padrão e interpretados segundo os critérios do CLSI. Dos 14 pacientes, 7 apresentaram bacteriúria significativa (BS) por *Escherichia coli* (n=3), *Staphylococcus cohnii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=1), e um *Staphylococcus aureus* metilicina - resistente (MRSA) caracterizados por: $>10^5$ UFC/ml, piúria de 10 leucócitos/campo de 400X (n=6) e <5 leucócitos (n=1). Ao dia 0 todas as bactérias uropatogénicas isoladas foram susceptíveis à enrofloxacin à excepção do MRSA. Este paciente foi assim excluído do estudo. Além da BS, 6 pacientes submetidos ao tratamento com enrofloxacin 10 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias tinham uma anomalia estrutural ou funcional do tracto genitourinário (bexiga neurogénica, n=2; hiperplasia benigna da próstata (HBP) com cistite polipóide, n=1; HBP com abscessos prostáticos, n=1; litíase vesical, n=1; carcinoma das células de transição da bexiga (CCT) com pielonefrite, n=1) e um deles apresentava uma doença concomitante imunossupressora (linfoma multicêntrico). Assim, estes 7 pacientes apresentavam ITUc. O paciente com CCT e pielonefrite não seguiu o tratamento padrão e foi avaliado semanalmente durante 4 semanas apresentando cura bacteriológica na primeira semana de tratamento mas sempre com hematúria. Os restantes 5 pacientes obtiveram cura bacteriológica ao dia 3. Cinco dias após tratamento, dois cães apresentaram uroculturas positivas: uma recidiva, o paciente com linfoma multicêntrico e uma superinfecção e recidiva, o paciente com bacteriúria assintomática e abscessos prostáticos. Três dos cães com ITUc foram tratados com sucesso sem recorrência (3 semanas depois). O tratamento aplicado 10 mg/kg a cada 24 horas durante 7 dias foi eficaz nos casos de ITUc em que as anomalias estruturais e funcionais foram resolvidas. Este estudo mostra que um acompanhamento detalhado dos pacientes é essencial para a eficácia e curta duração dos tratamentos da ITUc.

Palavras-chave: Infecção do tracto urinário, complicada, enrofloxacin, eficácia, cão

ABSTRACT - LONGITUDINAL STUDY OF ENROFLOXACIN EFFICACY ON THE TREATMENT OF CANINE COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Complicated UTIs (cUTIs) are associated with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or the presence of an underlying disease that interferes with host defense mechanisms and have an increase risk of failure therapy. The aim of this study was to evaluate the concentration - dependent bactericidal properties of enrofloxacin when used at double standard dosage, once daily, during 7 days in the treatment of canine cUTIs. During 4 months, fourteen dogs with lower UTI clinical signs, as well as factors suggesting a potential cUTI, and absence of previous antimicrobial chemotherapy were enrolled in the study. Patients were evaluated clinically (with a directed owner inquiry) and samples were collected for urinalysis and urine culture at days 0, 3, 7 and 12. Bacteriology and antimicrobial susceptibility testing were performed by standard methods and CLSI susceptibility criteria were applied. Out of the 14 patients, 7 presented significant bacteriuria (SB) by *Escherichia coli* (n=3), *Staphylococcus cohnii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=1), and one methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) characterized by: $>10^5$ CFU/ml, pyuria of 10 WBC/400X high magnification field (n=6) and <5 WBC (n=1). At day 0, all isolated uropathogenic bacteria were susceptible to enrofloxacin except for the MRSA isolate. This patient was excluded from the study. Besides SB, 6 patients had a structural or functional abnormality of the genitourinary tract (neurogenic bladder, n=2; benign prostatic hyperplasia (BPH) with polypoid cystitis, n=1; BPH with prostatic abscesses, n=1; cystourolithiasis, n=1; cell transitional carcinoma (CTC) with pyelonephritis, n=1) and one had an underlying disease that interfered with host's defense mechanisms (multicentric lymphoma). Thus, 6 patients had cUTIs and were selected for the 7 days longitudinal enrofloxacin 10 mg/kg daily treatment. The CTC with pyelonephritis patient did not follow the standard treatment, and was weekly evaluated during 4 weeks and considered bacteriological cured at week 1 but always haematuric. The remaining 5 patients were all bacteriological cured at day 3. Five days post-treatment, two dogs had positive urine cultures: one relapse, the lymphoma patient and one re-infection and superinfection, asymptomatic bacteriuria - prostatic abscesses. Three dogs with cUTIs were successfully treated without recurrence (3 week follow up). The evaluated protocol of 7 day 10mg/kg daily regimen was useful in the cases of cUTIs in which the structural or functional abnormality of the genitourinary tract was resolved. This study demonstrates that a detailed evaluation of patients is essential for the efficacy of shorter duration treatments of cUTIs.

Keywords: Urinary tract infection, complicated, enrofloxacin, efficacy, dog

ÍNDICE GERAL

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Resumo - Estudo longitudinal da eficácia da Enrofloxacin no tratamento da Infecção do Tracto Urinário complicada no cão	iii
Abstract - Longitudinal study of Enrofloxacin efficacy on the treatment of canine complicated Urinary Tract Infection	iv
Índice Geral	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	ix
Índice de Gráficos	xi
Lista de Abreviaturas	xii

I. Actividades desenvolvidas durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV – UTL.....

I.1. Introdução	2
I.2. Resumo da descrição das actividades desenvolvidas	2

II. Introdução: Infecção do Tracto Urinário e Fluoroquinolonas.....

II.1. Infecção do Tracto Urinário	5
II.1.1. Prevalência	5
II.1.2. Etiologia e Patogénese	6
II.1.3. Classificação	13
II.1.3.1. ITU simples ou não complicada	14
II.1.3.2. ITU complicada	14
II.1.3.3. ITU recorrente	15
II.1.4. Sinais Clínicos	16
II.1.5. Diagnóstico	17
II.1.5.1. Colheita de urina	18
II.1.5.2. Urianálise	18
II.1.5.3. Urocultura	20
II.1.5.4. Teste de Susceptibilidade aos antibióticos (TSA)	23
II.1.5.4.1. Teste de Difusão em Disco	24
II.1.5.4.2. Concentração Inibitória Mínima (CIM)	24
II.1.6. Tratamento	25
II.1.6.1. Prevenção	25
II.1.6.2. Terapêutica Antibiótica	27
II.2. Fluoroquinolonas	32

III. Estudo longitudinal da eficácia da Enrofloxacin no tratamento da Infecção do Tracto Urinário complicada no cão.....	36
III.1. Introdução e Objectivos	37
III.2. Materiais e Métodos	37
III.2.1. Amostra Populacional	37
III.2.2. Recolha das Amostras	37
III.2.3. Urocultura	39
III.2.4. Urianálise	39
III.2.5. Identificação do agente uropatogénico	40
III.2.6. Teste de susceptibilidade aos antibióticos (TSA)	40
III.2.6.1. Teste de difusão em disco	40
III.2.6.2. Critérios interpretativos	43
III.2.6.2.1. Definição dos critérios segundo as normas de <i>Clinical Laboratory Standard Institute</i>	43
III.2.7. Análise estatística dos resultados	43
III.3. Resultados e Discussão	44
III.3.1. Caracterização epidemiológica da amostra	44
• Distribuição por sexo	44
• Idade	46
• Raça	46
III.3.2. Estudo Longitudinal	47
III.3.3. Caracterização individual de cada paciente (ITUc positivos)	53
• C3/2010	53
• C4/2010	55
• C5/2010	56
• C6/2011	60
• C7/2011	62
• C12/2011	66
• C13/2011	67
III.4. Conclusão	69
IV. Bibliografia.....	70
Anexos.....	78
Anexo 1 - Casuística encontrada durante o estágio curricular no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária - Lisboa	79
Anexo 2 - Inquérito epidemiológico realizado aos animais da amostra inicial em T0	85
Anexo 3 - Inquérito epidemiológico realizado aos proprietários na recepção de cada amostra	86
Anexo 4 - Resumo das histórias clínicas dos pacientes com ITUc	87
Anexo 5 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina realizadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C3/2010	95
Anexo 6 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C4/2010	97
Anexo 7 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2, T3 e após 2 dias de T3 (T3 (R)) do paciente C5/2010	99
Anexo 8 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C6/2011	101

Anexo 9 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 e passados 14 dias de T3 (T3 (R)) do paciente C7/2011	103
Anexo 10 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C12/2011	105
Anexo 11 - Resultados da urianálise e urocultura referentes à colheita de urina em T0 do paciente C13/2011	107
Anexo 12 - Resumo submetido para Congresso ECVIM - CA 2011, Sevilha, Espanha	109
Anexo 13 - <i>E-mail</i> de aceitação do estudo para comunicação em painel no Congresso ECVIM-CA 2011, Sevilha, Espanha	110
Anexo 13 - Resumo publicado nos <i>Proceedings</i> do Congresso ECVIN - CA 2011, Sevilha, Espanha	111

Índice de Figuras

Figura 1 - Sinais mais frequentes nos animais com ITU (reproduzido com autorização de Féria, 2001)	16
Figura 2 - BBL cristal (Becton Dickinson, Quilaban, Lisboa, Portugal), exemplo de teste de identificação	23
Figura 3 - API 20E (bioMérieux, Lisboa, Portugal), exemplo de teste de identificação	23
Figura 4 - Estrutura química da ciprofloxacina e enrofloxacina, adaptado de Papich e Riviere (2010)	33
Figura 5 - Cronograma descritivo do projecto “Estudo longitudinal da eficácia da Enrofloxacina no tratamento da Infecção do Tracto Urinário complicada no cão” a realizar	38
Figura 6 - Imagem ecográfica da bexiga em T0 (à esquerda) e trígono da bexiga (à direita). Imagens reproduzidas com autorização do Dr. Rui Ferreira.	88
Figura 7 - Imagem ecográfica em T0 da próstata em corte transversal (à esquerda) e próstata com lesão quística (à direita). Reproduzidas com autorização do Dr. Rui Ferreira.	89
Figura 8 - Imagem ecográfica em T0 da bexiga – trígono. Reproduzido com autorização do Dr. Rui Ferreira.	89
Figura 9 - Imagem ecográfica em T3 da próstata - corte longitudinal (à esquerda) e próstata com lesão quística (à direita). Reproduzido com autorização do Dr. Rui Ferreira.	90
Figura 10 - Paciente C5/2010 - Bubas. Imagem reproduzida com autorização da Professora Doutora Conceição Peleteiro.	90
Figura 11 - Paciente C6/2010 - Nina. Imagem reproduzida com autorização do proprietário.	91
Figura 12 - Paciente C7/2011 - Alex. Imagem reproduzida com autorização do proprietário.	92

Índice de tabelas

Tabela 1 - Bactérias pertencentes à microbiota comensal normal do tracto genitourinário do cão (adaptado de Pressler & Bartges, 2010)	11
Tabela 2 - Factores que afectam a virulência bacteriana (adaptado de Pressler & Bartges, 2010)	12
Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de ITU – interpretação dos dados laboratoriais e clínicos para o diagnóstico da infecção do tracto urinário no cão e gato (reproduzido com autorização: Pomba, 2004)	22
Tabela 4 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de <i>Enterobacteriaceae</i>	41
Tabela 5 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de <i>Staphylococcus</i> spp.	42
Tabela 6 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de <i>Enterococcus</i> spp.	42
Tabela 7 - Caracterização epidemiológica da amostra inicial (n=14)	44
Tabela 8 - Resultados dos inquéritos epidemiológicos efectuados aos animais da amostra inicial (n=14) em T0	47
Tabela 9 - Diagnostico de ITU tendo em conta a interpretação dos dados laboratoriais e clínicos segundo Pomba (2004)	49
Tabela 10 - Classificação da ITU de acordo com a classificação aceite em Medicina Humana pela <i>European Association of Urology</i> segundo Chairman et al. (2010)	50
Tabela 11 - Resposta ao tratamento da ITUc com enrofloxacina (10 mg/kg SID) durante 7 dias	51
Tabela 12 - Evolução dos sinais clínicos, reacção e adesão à terapêutica dos cães com ITUc, de acordo com o resultado dos inquéritos epidemiológicos ao longo do cronograma preconizado neste estudo	52
Tabela 13 - Resultados do TSA para <i>Staphylococcus cohnii</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C3/2010 no T0	54
Tabela 14 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C4/2010 no T0	55
Tabela 15 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T0	57
Tabela 16 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T3	58

Tabela 17 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T3 (repetição)	59
Tabela 18 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C6/2011 no T0	61
Tabela 19 - Resultados do TSA para <i>Proteus mirabilis</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T0	63
Tabela 20 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T3	64
Tabela 21 - Resultados do TSA para <i>Escherichia coli</i> e <i>Proteus mirabilis</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T3 (repetição)	65
Tabela 22 - Resultados do TSA para <i>Enterococcus faecalis</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C12/2011 no T0	67
Tabela 23 - Resultados do TSA para <i>Staphylococcus aureus</i> pelo método de difusão em disco do Paciente C13/2011 no T0	68
Tabela 24 - Nº de horas dispendidas em cada serviço	79
Tabela 25 - Resumo da casuística referente aos diferentes serviços durante o estágio curricular	80
Tabela 26 - Casuística referente às intervenções cirúrgicas efectuadas durante o estágio curricular	84
Tabela 27 - Resultado do TSA para <i>Proteus mirabilis</i> em 9/11/2010 do paciente C7/2011	93

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Frequência de bactérias isoladas em cães com ITU (n=473) entre 2002 - 2007 no <i>Western College of Veterinary Medicine</i> , segundo Ball et al. (2009), Califórnia, USA	7
Gráfico 2 - Frequência de bactérias isoladas em cães (n=162) com ITU entre 2004 - 2008, segundo Pomba et al. (2009), Portugal	8
Gráfico 3 - Frequência de bactérias isoladas em cães com ITU segundo Ware (2006), USA	8
Gráfico 4 - Frequência de bactérias isoladas em cães com urolitíase e ITU (n=16) segundo Gatoria et al. (2006), Índia	9
Gráfico 5 - Distribuição por sexo da amostra inicial (n=14)	45
Gráfico 6 - Distribuição por sexo dos animais ITU positivos (n=7)	45
Gráfico 7 - Distribuição das raças nos animais da amostra inicial (n=14)	46
Gráfico 8 - Sinais encontrados nos animais da amostra inicial (n=14)	48
Gráfico 9 - Distribuição do nº de horas dispendidas em cada serviço	79

Lista de Abreviaturas

µl - microlitro

AB - Antibiótico

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AMC - Amoxicilina/ Ácido clavulânico

ARN - Ácido ribonucleico

AUC - “area under the curve”, área sob a curva

BID - “twice daily”, duas vezes ao dia

BS/SB - Bacteriúria Significativa/ “Significant Bacteriuria”

CCT/CTC - Carcinoma das Células de Transição/ “Cell Transitional Carcinoma”

CHOP - Ciclofosfamida, Hidroxidoxorrubicina, Oncovin (vincristina), Prednisolona

CIM - Concentração Inibitória Mínima

cm - centímetro

C_{máx} - pico máximo de concentração

CLSI - “Clinical Laboratory Standard Institute”

FMV – Faculdade de Medicina Veterinária

HBP/BPH - Hiperplasia Benigna da Próstata/ “Benign Prostatic Hyperplasia”

ITU/UTI - Infecção do Tracto Urinário/ “Urinary Tract Infection”

ITUc/UTIc - Infecção do Tracto Urinário complicada/ “complicated Urinary Tract Infection”

kg - quilograma

mg - miligrama

ml - mililitro

mm - milímetro

MRSA - “Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*”, *Staphylococcus aureus* metilina - resistente

McK - agar MacConkey

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina

SID - “once daily”, uma vez ao dia

SRD - Sem Raça Determinada

TSA - Teste de Susceptibilidade a Antibióticos

TTA - “Tibial Tuberosity Advancement”

UFC/CFU - Unidades Formadoras de Colónias/ “Colony Forming Unit”

USA/EUA - “United States of America”/ Estados Unidos da América

UTL – Universidade Técnica de Lisboa

WBC - “White Blood Cells”

I. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS
DURANTE O ESTÁGIO
CURRICULAR NO HOSPITAL
ESCOLAR DA FMV-UTL

I.1. INTRODUÇÃO

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa no período compreendido entre 6 de Setembro de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011, sob orientação científica da Professora Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba e co-orientação da Dr.^a Joana Filipa Paiva de Ferreira Gomes Carneiro.

Durante este período, foram desenvolvidas uma série de actividades que tiveram como principal objectivo o desenvolvimento do raciocínio crítico científico e aquisição de aptidões nas diversas áreas clínicas: Cirurgia, Imagiologia, Medicina Interna e Internamento de pequenos animais.

I.2. RESUMO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS

O Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa situa-se no Pólo Universitário da Ajuda na cidade de Lisboa.

Desde sempre, este Hospital com uma função essencialmente pedagógica, tem ao longo dos anos proporcionado aos estudantes de Medicina Veterinária um contacto estreito com a prática clínica e cirúrgica na área dos pequenos animais de companhia.

Este Hospital está dividido em vários serviços tais como, Cirurgia, Imagiologia (exame radiológico, ecografia e tomografia axial computadorizada) e Medicina Interna de animais de companhia. Nesta unidade são prestadas consultas de primeira opinião, mas também de segunda opinião nas áreas de cardiologia, neurologia, dermatologia, oftalmologia, ortopedia, endocrinologia e comportamento animal. O Hospital da FMV dispõe ainda de consulta externa de animais exóticos, um Banco de Sangue, um serviço de internamento de cães e gatos, internamento para doenças infecto-contagiosas e ainda uma unidade de quimioterapia.

O horário praticado pelos estagiários é de 8 horas, que alterna entre o horário da manhã (9h - 17h) e o da tarde (13h - 21h). Este horário é efectuado em Medicina Interna, Imagiologia e Cirurgia. Para além deste, existem ainda os turnos de 12h ou 24h realizados no internamento de pequenos animais. As horas dispendidas em cada serviço encontram-se indicadas no Anexo 1: Tabela 24 e Gráfico 9.

No serviço de Medicina Interna foi possível assistir a consultas, mas também ter uma participação activa na elaboração da anamnese bem como na realização do exame físico. Observei e participei em diversos procedimentos, tais como, administração de fármacos injectáveis, venopunção para colocação de cateteres, colheita de sangue para análise,

limpeza de feridas, execução de pensos, limpezas auriculares, drenagem abdominal, observação com otoscópio e raspagens cutâneas entre outros.

No serviço de Internamento foi feito o acompanhamento e discussão activa do curso clínico de cada animal, tendo sido prestados vários cuidados, tais como alimentação, aquecimento sempre que estavam hipotérmicos, foram levados a passear sempre que necessário e monitorizados frequentemente. Para além disto, o internamento permitiu também a execução de várias técnicas como venopunção para colocação de cateteres, colocação de sistemas de venoclise, algaliação, colheita de sangue para análise, execução de pensos, limpeza de feridas, lavagens vesicais, fisioterapia, fornecimento de oxigénio através da câmara ou do concentrador, bem como administração de vários tipos de medicação.

No serviço de Cirurgia foi possível assistir a vários tipos de cirurgias bem como participar activamente em algumas delas. Para além disso, pude também executar muitas das técnicas já mencionadas acima. Especificamente, houve sempre que possível, participação na escolha e administração da medicação pré-anestésica, indução anestésica bem como colocação do tubo endotraqueal e monitorização da anestesia volátil. As funções desempenhadas variavam consoante a necessidade do cirurgião, sendo que poderia ser assumido um de três papéis: anestesista, circulante ou ajudante de cirurgião. As cirurgias foram bastante variadas observando-se desde destartarizações, castrações de gato e cão, ovariohisterectomias de gata e cadela até laparotomias exploratórias, cistotomias ou cirurgias ortopédicas como “Tibial Tuberosity Advancement” (TTA). Após a cirurgia era feito o acompanhamento do animal durante o recobro com uma monitorização cuidada até se encontrar estável já no internamento. O estágio no serviço de Cirurgia permitiu também a participação em consultas de acompanhamento pós-cirúrgicas o que permitiu a realização de pensos simples, limpeza de feridas, extracção de pontos e reavaliação de suturas.

No serviço de Imagiologia foi possível assistir à realização de exames radiográficos, como radiografias ou mielografias, ecográficos, onde por vezes houve participação activa, e assistência na realização de tomografias axiais computadorizadas. Foi ainda possível assistir à realização de endoscopias digestivas altas e baixas bem como de uma videootoscopia. Neste sector colaborou-se na contenção e posicionamento dos animais e por vezes na realização do exame bem como na interpretação das imagens obtidas. No Anexo 1: Tabela 25 encontra-se um resumo dos casos observados/tarefas realizadas nos diferentes serviços.

II. Introdução: Infecção do Tracto Urinário no cão e Fluoroquinolonas

II.1. INFECÇÃO DO TRACTO URINÁRIO

A infecção do tracto urinário (ITU) ocorre quando existe um comprometimento temporário ou permanente do sistema imunitário do animal, associado a um número suficiente de microorganismos patogénicos que vão invadir, aderir, multiplicar-se e persistir no tracto urinário (Bartges, 2004).

As ITUs são frequentemente causadas por bactérias (Çetin, Sentürk, Kocabiyik, Temizel & Özel, 2003; Bartges, 2004) no entanto, fungos e vírus também podem ser agentes causais (Labato, 2009). As ITUs provocadas por micoplasma, clamídia e fungos comparadas com as infecções bacterianas são raras no cão (Ware, 2006).

Podem confinar-se apenas a um único local do tracto urinário, como a bexiga (cistite), uretra (uretrite), próstata (prostatite), vagina (vaginite) ou então em vários locais (Pressler & Bartges, 2010). A maioria das ITUs em caninos envolve infecção do tracto urinário inferior, bexiga e uretra (Ware, 2006), no entanto, podem surgir ITUs superiores com comprometimento renal (Çetin et al., 2003). A infecção ocorre após a contaminação da genitália externa por organismos fecais ou cutâneos (Pressler & Bartges, 2010).

A maioria das ITUs bacterianas são simples e apresentam uma eficaz resposta terapêutica (Çetin et al., 2003) em duas ou três semanas de antibioterapia (Thompson, Litster, Platell & Trott, 2011). No entanto, as ITUs complicadas (ITUc) envolvem frequentemente isolados bacterianos refractários (Thompson et al., 2011) que podem comprometer a resposta ao antibiótico ou ocorrer recidiva após suspensão do mesmo (Ware, 2006).

II.1.1. Prevalência

A maior parte das infecções bacterianas do tracto urinário inferior são não complicadas (Ware, 2006). A infecção do tracto urinário é das doenças infecciosas mais comuns no cão (Dowling, 1996; Varges, Penna & Lilenbaum, 2009) tal como em humanos (Wagenlehner & Naber, 2006). A sua frequência é muito menor no gato e só raramente ocorre nos grandes animais (Dowling, 1996).

A prevalência da ITU em cães é muito variável. Estima-se que a infecção bacteriana do tracto urinário afecte à volta de 14% dos cães durante a sua vida (Ling, 1984) e 10% dos cães admitidos em Hospitais Veterinários (Polzin, 1997). Num estudo retrospectivo, Lulich e Osborne (1996) encontraram uma prevalência da infecção do tracto urinário no cão de 19,4%. Cerca de 4,5% dos casos de ITUs são recorrentes (Thompson, 2011). As fêmeas em geral, são mais afectadas do que os machos (Bartges, 2004; Çetin et al., 2003) e a

incidência da infecção urinária tem tendência a aumentar com a idade da cadela (Beutin, 1999; Ling et al., 2001; Cohn, Gary, Fales, Madsen, 2003). De acordo com o estudo de Ling et al. (2001) realizado com 8354 canídeos, verificou-se que a idade média de diagnóstico de ITU era de aproximadamente 7- 8 anos, independentemente do sexo. Tal como na Medicina Veterinária, em Medicina Humana a infecção do tracto urinário é variável de acordo com a idade, género e presença ou não de anomalias do tracto genitourinário (Nicolle, 2002).

A ITU micótica é muito menos frequente que a ITU bacteriana representando menos de 1% das ITUs em cães (Norris et al. 2000; Ling et al. 2001). Já a prevalência de ITU viral não é conhecida, no entanto, sabe-se que esta pode ser a causa de infecção do tracto urinário em felinos (Kruger & Osborne, 1990).

II.1.2. Etiologia e patogénese

As ITUs podem ser causadas por uma variedade de agentes patogénicos. No entanto a ITU envolve normalmente agentes bacterianos na sua etiologia (Bartges, 2004).

Outros microorganismos como, clamídia e fungos podem estar associados à ocorrência de ITU, sendo a sua prevalência baixa quando comparada à de infecção bacteriana (Ware, 2006). Sete espécies de fungos foram já identificadas e segundo um estudo de Jin e Lin (2005) a espécie *Candida albicans* revelou-se o isolado mais comum seguindo-se *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*, sendo que ocasionalmente outros fungos que podem originar ITU são o *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp. As ITUs fúngicas aparecem normalmente associadas a estados de depressão imunológica devido a doenças concomitantes como: *diabetes mellitus* ou carcinoma das células de transição da bexiga. Em particular a espécie *Candida* spp. aparece associada à administração de antibióticos ou corticoesteróides durante longos períodos, neoplasias urogenitais e outras doenças urogenitais (Pressler, Vaden, Lane, Cowgill & Dye, 2003).

Relativamente às ITUs virais, apesar de estas estarem descritas em humanos (Superti et al. 2010) o facto é que não é conhecido o papel dos vírus na patogénese da ITU em cães e gatos (Pressler & Bartges, 2010).

As infecções causadas por *Escherichia coli* são as mais comuns (Beutin, 1999; Ling et al., 2001; Hagman & Kühn, 2002; Cohn et al., 2003, Johnson, Kaster & Kuskowski, 2003). Segundo Norris et al. (2000) e Seguin, Vaden, Altier, Stone e Levine (2003) 41,2 a 47,4% das ITU recorrentes estão associadas a infecção por *E. coli*. Relativamente a outros agentes existem flutuações (Ball, Rubin, Chirino-Trejo & Dowling, 2008).

As bactérias mais frequentes na etiologia da ITU são os bastonetes Gram - negativos como *Escherichia* spp., *Proteus* spp. *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e os

cocos Gram - positivos como *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. particularmente o *Staphylococcus pseudintermedius* (Penna, Varges, Martins, R., Martins, G. & Lilenbaum, 2010) (Gráficos 1, 2 e 3).

Nos casos de animais com urolitíase associada, as principais bactérias causadoras de ITU são a *E. coli* seguida por outras como o *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e por último *Proteus mirabilis* (Gatoria, Saini, Rai & Dwivedi, 2006) (Gráfico 4).

Gráfico 1 - Frequência de bactérias isoladas em cães com ITU (n=473) entre 2002 – 2007 no *Western College of Veterinary Medicine*, segundo Ball et al. (2009), Califórnia, USA

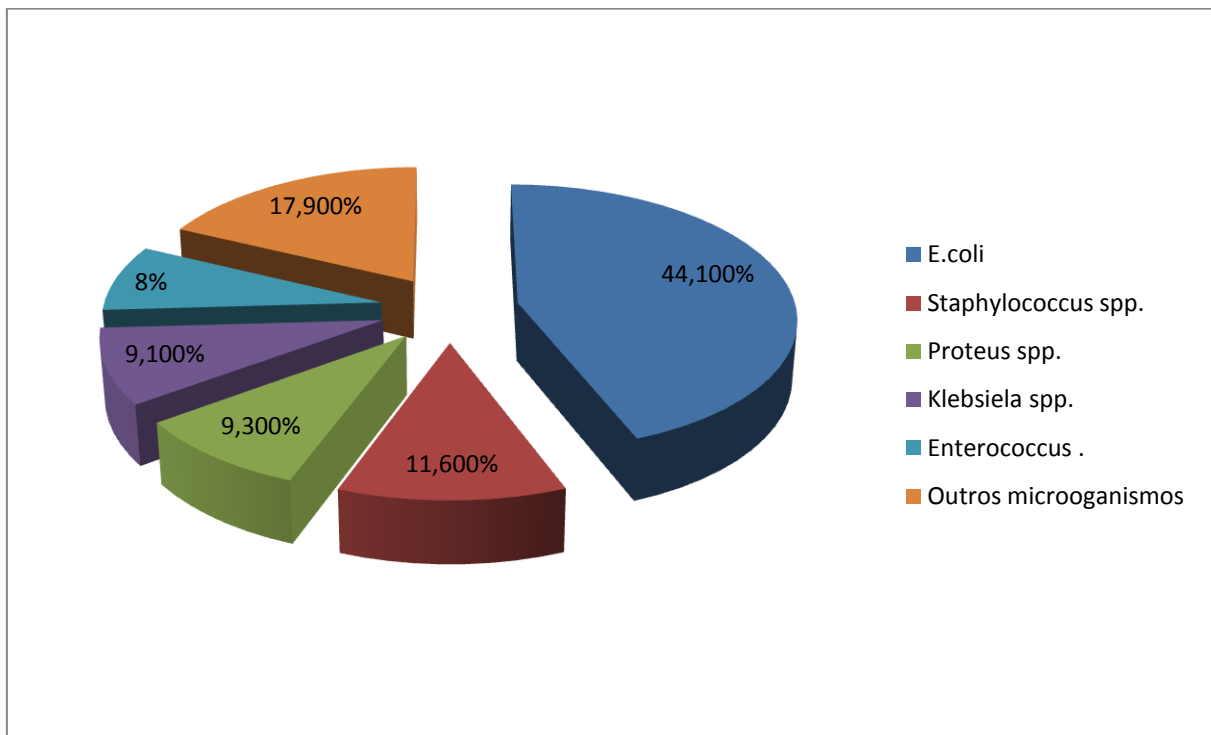


Gráfico 2 - Frequência de bactérias isoladas em cães (n=162) com ITU entre 2004 - 2008, segundo Pomba et al. (2009), Portugal

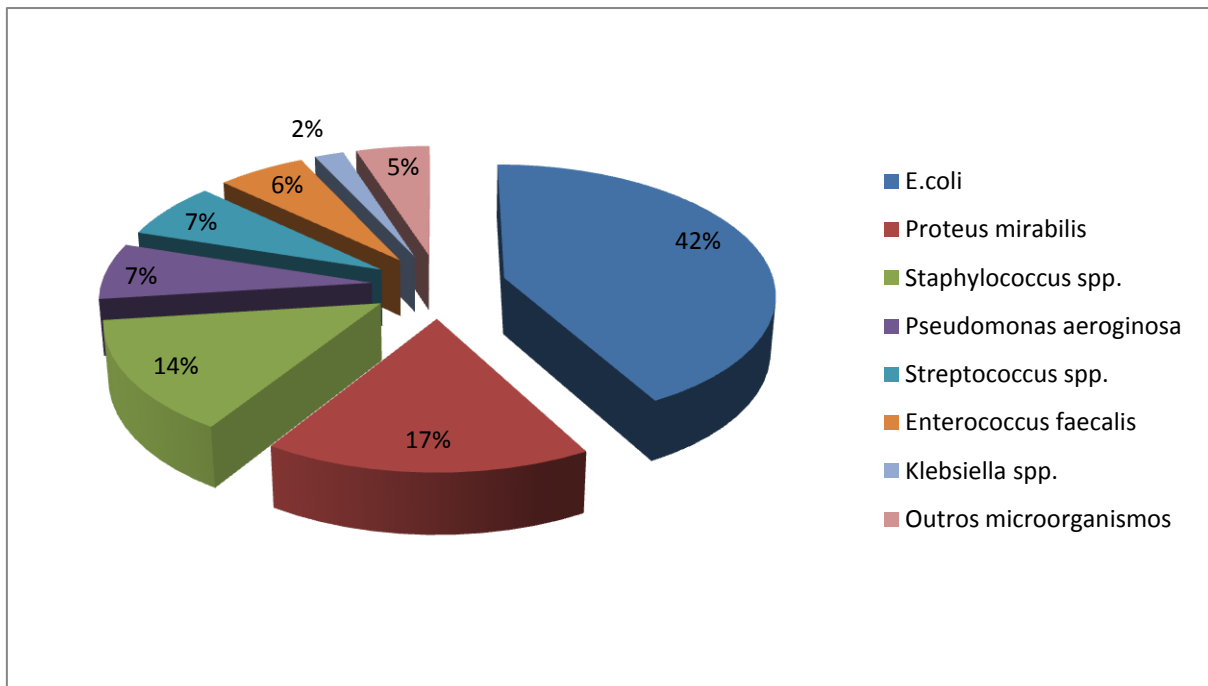


Gráfico 3 - Frequência de bactérias isoladas em cães com ITU segundo Ware (2006), USA

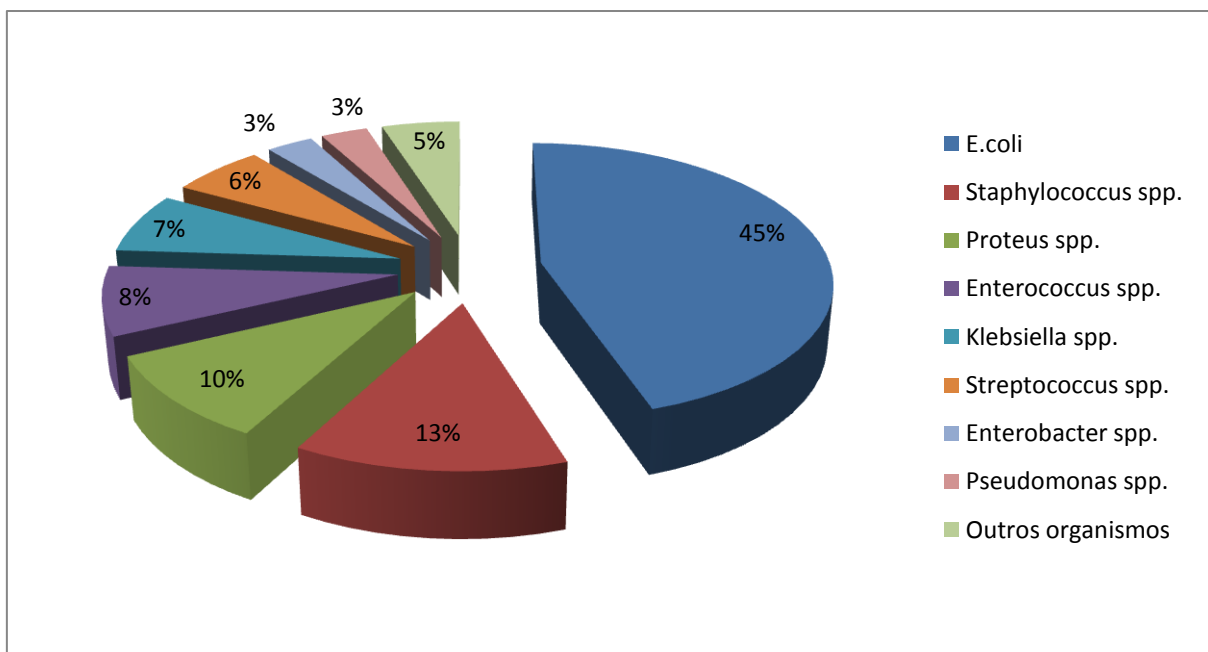
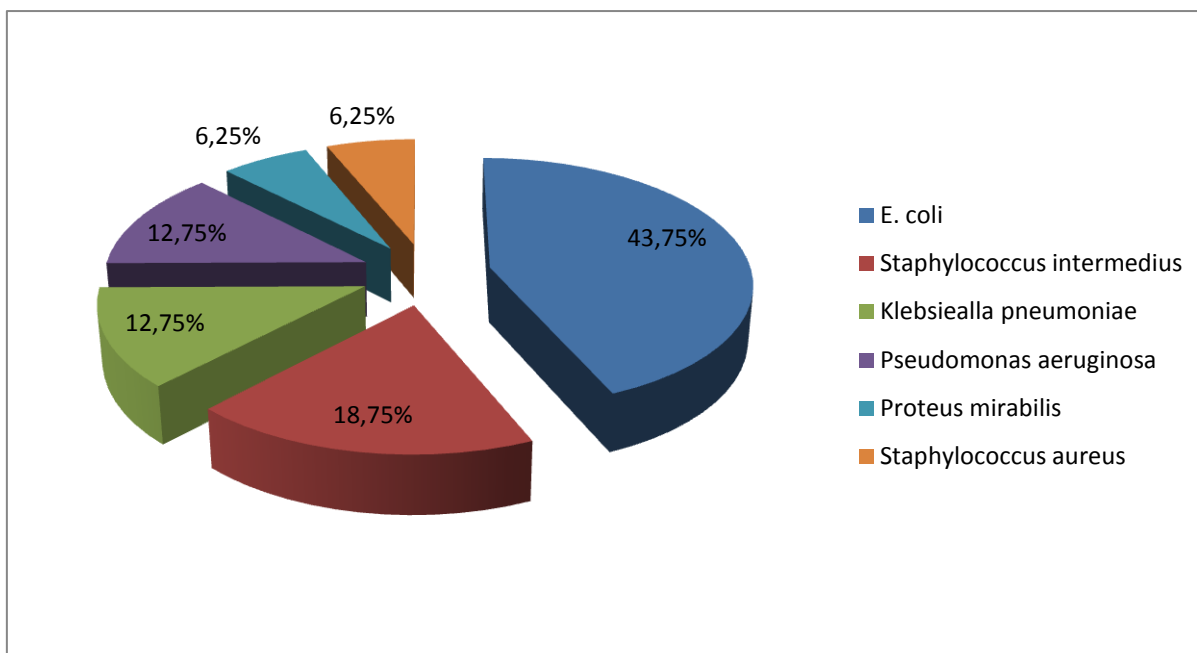


Gráfico 4 - Frequência de bactérias isoladas em cães com urolitíase e ITU (n=16) segundo Gatoria et al. (2006), Índia



Os cocos Gram - positivos representam o segundo maior grupo de agentes uropatogênicos: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., e *Enterococcus* spp. formam um quarto a um terço dos isolados bacterianos. Para além das já mencionadas, outras bactérias estão implicadas na ocorrência de ITUs em cães e gatos, representando igualmente um quarto a um terço da etiologia como *Proteus* spp., *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp. (Wolley & Blue, 1976; Ling et al., 2001) e outras mais raras e de grande virulência como o *Corynebacterium* spp., *Citrobacter* spp., *Clostridium* spp. entre outras (Ling et al., 2001).

Num estudo realizado na Noruega, num período de vinte meses, o *Mycoplasma canis* foi isolado na urina de 9 canídeos com sinais clínicos de infecção do tracto urinário inferior, sendo raro encontrar esta bactéria em uroculturas (L'Abée-Lund, Heiene, Friis, Ahrens, Sørsum, 2003). Também o *Corynebacterium urealyticum* foi descrito por Varges et al. (2009) num caso clínico de um cão com ITU, sendo este microorganismo um agente oportunista que pode ser encontrado em animais submetidos previamente a procedimentos no tracto urinário, ou com anomalias estruturais da mucosa vesical. Este agente também foi descrito em Portugal, em 2003, como causador de uma ITU crónica numa cadela de raça *Cocker Spaniel* (Pomba et al., 2003).

Na etiologia das ITUs não complicadas é pouco frequente encontrar *Pseudomonas* spp. e *Enterococcus* spp., sendo estes agentes oportunistas na ocorrência de ITUc (Dowling, 1996; Seguin et al., 2003).

Embora geralmente a ITU envolva um único agente na sua etiologia, 20 a 30% pode ser constituída por infecção mista (Ware, 2006). Segundo Pressler e Bartges (2010) citando Davidson et al. (1992), uma única bactéria é isolada em aproximadamente 75% das ITUs no cão, enquanto as ITUs causadas por duas bactérias representam 20% dos casos, restringindo-se a 5% dos casos as ITUs causadas por três bactérias.

A maioria das ITUs ocorre com a colonização da mucosa peri-ureteral pelos microorganismos uropatogénicos que ascendem através da uretra até à bexiga, causando cistites. As bactérias podem ainda progredir até aos rins, através dos ureteres causando pielonefrites (Buckles et al., 2009). A genitália externa do cão bem como a uretra distal são constituídas por microbiota bacteriana residente que pode inibir a aderência e multiplicação dos organismos uropatogénicos, mas também pode em situações de alteração imunitária tornar-se ela própria patogénica (Buckles et al., 2009) (Tabela 1). Embora muitos dos organismos intestinais sejam anaeróbios, acredita-se que seja a tensão de oxigénio que se faz sentir a nível da urina que vai inibir o crescimento estrito das bactérias anaeróbias, explicando assim o facto de estas raramente causarem infecção (Ware, 2006).

Como já referido anteriormente, para que ocorra ITU é necessário que haja uma quebra temporária ou permanente nos mecanismos de defesa do hospedeiro de modo a que os microorganismos adiram à mucosa, se multipliquem e persistam no tracto urinário e desta forma causem infecção. Ao longo do tempo, os microorganismos da microbiota urogenital têm vindo a desenvolver estratégias que lhes permitem ultrapassar as barreiras de imunidade causando infecção (Säemann, Hörl & Weichhart, 2007). As bactérias uropatogénicas em contraste com as da microbiota possuem estruturas, como as fímbrias, que lhes facilitam a fixação às células do uroepitélio permitindo desta forma a invasão da mucosa. A capacidade de adesão da bactéria ao uroepitélio evita assim a expulsão das bactérias durante a micção (Pressler & Bartges, 2010). Esta adesão ao uroepitélio é facilitada por um conjunto de factores esquematizados na Tabela 2.

Tabela 1 - Bactérias pertencentes à microbiota comensal normal do tracto genitourinário do cão (adaptado de Pressler & Bartges, 2010)

Género	Machos - uretra distal	Prepúcio	Vagina
<i>Acinetobacter</i>		+	+
<i>Bacteroides</i>			+
<i>Bacillus</i>		+	+
<i>Citrobacter</i>			+
<i>Corynebacterium</i>	+	+	+
<i>Enterococcus</i>			+
<i>Enterobacter</i>			+
<i>Escherichia</i>	+	+	+
<i>Flavobacterium</i>	+	+	+
<i>Haemophilus</i>	+	+	+
<i>Klebsiella</i>	+	+	+
<i>Micrococcus</i>			+
<i>Moraxella</i>		+	+
<i>Mycoplasma</i>	+	+	+
<i>Neisseria</i>			+
<i>Pasteurella</i>		+	+
<i>Proteus</i>		+	+
<i>Pseudomonas</i>			+
<i>Staphylococcus</i>	+	+	+
<i>Streptococcus</i>	+	+	+
<i>Ureaplasma</i>	+	+	+

Tabela 2 - Factores que afectam a virulência bacteriana (adaptado de Pressler & Bartges, 2010)

Factores de virulência	Função
Antigénios somáticos O	Diminuem contractilidade da musculatura lisa
Antigénios capsulares K	Aumentam a capacidade de invasão e interferem com opsonização e fagocitose
Fímbrias (pilli)	Permitem a adesão ao urotélio
Hemolisina	Facilita a invasão e favorece o crescimento das bactérias
Sideróforos	Sistemas de captação de ferro
Plasmídeos R	Promovem resistência bacteriana
Actividade da urease	Destruição do epitélio, produção de urólitos que servem de substrato à infecção
Cápsula polissacárida	Previne a aderência dos anticorpos

Uma bactéria pode não ser patogénica num determinado animal e sê-lo noutra que tenha os seus mecanismos de defesa alterados. Apesar da comunicação entre o tracto urinário e os microorganismos da microbiota genital externa, a maioria do tracto urinário é estéril e as defesas locais estão presentes de forma a resistir à infecção (Pressler & Bartges, 2010).

A micção representa um mecanismo normal de defesa contra a ITU. Através desta, e como resultado do completo esvaziamento da bexiga são eliminadas mais de 95% das bactérias sem capacidade de adesão. Desta forma, podemos compreender que os distúrbios associados a uma micção deficiente, como a incontinência urinária ou o esvaziamento incompleto da bexiga, predispõem à ITU (Ware, 2006).

Outros mecanismos de defesa importantes estão relacionados com as estruturas anatómicas: zonas de alta pressão uretrais que previnem a ascensão das bactérias, características morfológicas do uroepitélio (menos receptores epiteliais) que dificultam a adesão das bactérias mas também o comprimento da uretra e as secreções prostáticas ricas em zinco levam a uma menor incidência de ITU em machos do que em fêmeas, como já foi descrito. Nos dois sexos, também o formato das válvulas na junção vesicoureteral dificulta a ascensão das bactérias ao tracto urinário superior (Ware, 2006).

Também a mucosa apresenta barreiras de defesa, como a produção de anticorpos e mucoproteínas que interferem com o metabolismo dos agentes patogénicos. A produção de secreções dificulta a adesão bacteriana ao epitélio, os anticorpos recobrem as bactérias patogénicas (Ware, 2006), nomeadamente as Imunoglobulinas A (Newman, Confer &

Pancier, 2007), e os glicosaminoglicanos protegem o epitélio através de formação de uma barreira superficial (Ware, 2006).

A constituição da urina por si só representa um mecanismo de defesa muito importante e eficaz, o pH baixo aliado a hiperosmolaridade e alta concentração de ureia é a combinação ideal para a inibição do crescimento bacteriano (Ware, 2006). Além de tudo isto, a urina apresenta também ácidos orgânicos, carboidratos de baixo peso molecular, mucoproteínas Tamm-Horsfal e péptidos específicos do hospedeiro, β - defensinas (Säemann et al., 2007). Por último, é de referir também que, o próprio sistema imunitário do animal quer através da imunidade mediada por células, quer através da imunidade humoral (Pressler & Bartges, 2010) têm um papel crucial no desenvolvimento da ITU.

Em Medicina humana, existem hoje duas teorias que pretendem explicar a origem dos microorganismos uropatogénicos, a teoria da prevalência e a teoria da patogenecidade especial. A primeira defende que a presença de um elevado número de microorganismos pertencentes à microbiota aumenta a probabilidade de sucesso na invasão e instalação da ITU. A segunda hipótese sugere que a presença de factores de virulência apropriados, aumentam a probabilidade de o microorganismo se tornar patogénico mesmo apresentando uma prevalência baixa na microbiota (Thompson et al., 2011).

II.1.3. Classificação

A classificação das ITUs em Medicina Humana, segundo Chairman et al. (2010) por razões de ordem prática poderá ser feita de acordo com a predominância dos sintomas clínicos:

- ITU baixa não complicada (cistite);
- Pielonefrite não complicada;
- ITU complicada com ou sem pielonefrite;
- Genital masculino: prostatite, epididimite e orquite.

A apresentação clínica e o tratamento das diferentes categorias de ITU são variáveis durante a vida e podem estar dependentes do estado geral do paciente (Chairman et al., 2010).

A bacteriúria assintomática é também uma classificação de ITU caracterizada por uma presença significativa de bactérias na urina num paciente sem sintomatologia clínica de ITU (Colgan, Nicolle, Mcglone & Hooton, 2006).

II.1.3.1. ITU simples ou não complicada

Em Medicina Veterinária, as ITUs não complicadas são aquelas que ocorrem na ausência de anomalias estruturais ou funcionais nos mecanismos de defesa do hospedeiro (Ware, 2006). É a infecção em animais com tracto urinário normal e sem doenças sistémicas predisponentes à infecção bacteriana (Pomba, 2009).

Em Medicina Humana, classificam-se como ITUs agudas não complicadas os episódios de cistite aguda ou pielonefrite aguda que ocorrem em pacientes saudáveis. Estas ITUs ocorrem em pacientes sem anomalias relevantes estruturais e funcionais do tracto urinário ou doenças renais (Chairman et al., 2010).

As ITUs não complicadas são aquelas que não estão subjacentes a alterações estruturais, neurológicas ou funcionais (Bartges, 2007).

II.1.3.2. ITU complicada (ITUc)

Em Medicina Humana, a ITUc é uma infecção associada a determinadas alterações estruturais ou funcionais do tracto genitourinário ou à presença de uma doença subjacente que interfere com o sistema imunitário do hospedeiro o que aumenta o risco para adquirir infecção ou insucesso terapêutico (Chairman et al., 2010).

Dois critérios são essenciais para o diagnóstico de uma ITUc: urocultura positiva e presença de um ou mais dos seguintes factores:

- Presença de cateter, “stent” ou “splint” (uretral, ureteral, renal) ou cateterização vesical intermitente;
- Presença de um volume residual de urina após esvaziamento superior a 100 ml;
- Presença de uropatia obstrutiva de qualquer etiologia, por exemplo, obstrução da bexiga (inclui-se bexiga neurogénica), cálculos e tumores;
- Refluxo vesico - ureteral ou outras alterações funcionais;
- Agressões de natureza química ou de radiação ao uroepitélio;
- ITU pré e pós-cirúrgica;
- Insuficiência renal, *diabetes mellitus* e imunodeficiência (Chairman et al., 2010).

Segundo Pressler e Bartges (2010), a ITUc ocorre predominantemente em cães inteiros, alguns gatos e em animais em que sejam identificados factores predisponentes à ocorrência de ITUc como Insuficiência Renal, *Diabetes Mellitus* ou Hiperadrenocorticism. Esta afirmação está de acordo com as normas de orientação de Medicina Humana (Chairman et al., 2010).

A ITUc pode surgir num grupo heterogéneo de pacientes (Chairman et al., 2010) ou seja, pode ocorrer em pacientes de todas as idades e ambos os sexos estando no entanto sempre associada à presença de anomalias estruturais ou funcionais (Pallet & Hand, 2010). No que diz respeito ao prognóstico e aos estudos clínicos, segundo Chairman et al. (2010) é ainda aconselhável dividir a ITUc associada a alterações urológicas em pelo menos dois grupos:

- Pacientes em que os factores predisponentes poderão ser eliminados pela terapêutica, ex: extracção de um cálculo ou remoção do cateter urinário.
- Pacientes em quem os factores predisponentes não podem ser ou não são removidos satisfatoriamente durante a terapêutica, ex: cateter permanente, cálculos residuais após tratamento ou bexiga neurogénica.

II.1.3.3. ITU recorrente

As ITUs recorrentes ou persistentes ocorrem em alguns casos de cães e gatos com ITU. Os estudos feitos em cães com ITU recorrente demonstram que a distribuição das espécies bacterianas é aproximadamente a mesma que nos cães com ITU simples bem como a distribuição da idade (Norris et al., 2000; Seguin et al., 2003) e sexo (Norris et al., 2000). Os cães afectados são muitas vezes animais em que não foram identificadas quaisquer causas predisponentes à infecção. Os cães com ITUs recorrentes permanecem normalmente assintomáticos até à altura do diagnóstico e o sucesso do tratamento passa normalmente pela identificação e correcção dos factores predisponentes à infecção (Seguin et al., 2003).

As ITUs recorrentes dividem-se em três tipos: recidiva, reinfeção e superinfecção. (Polzin, 2007).

As recidivas são infecções causadas pelas mesmas espécies bacterianas da infecção original e ocorrem normalmente dias a semanas após o término do tratamento (Ware, 2006). As recidivas reflectem normalmente o insucesso terapêutico ou uma terapêutica insuficiente no que diz respeito à dosagem, frequência de administração ou duração do tratamento aplicado (Norris et al., 2003). As possíveis causas para ocorrência de recidivas incluem o uso de antibiótico não apropriado, administração inapropriada do antibiótico em termos de frequência, dose ou duração, e existência de factores predisponentes que causam uma falha persistente do sistema imunitário, particularmente aqueles que permitem evitar a penetração dos fármacos no local da infecção. Sempre que um animal apresenta uma recidiva, a urina tipo II deverá ser repetida, bem como a urocultura e o teste de susceptibilidade a antibióticos, de forma a restituir a antibioterapia (Pressler & Bartges, 2010). A reinfeção é a forma mais comum de ITU recorrente. É definida como uma nova infecção por um microorganismo diferente do da infecção original (Polzin, 2007). Neste

caso, a antibioterapia eliminou a infecção original, no entanto o tracto urinário foi de novo infectado por outra bactéria (Ware, 2006). As reinfeções podem ocorrer num período variável de tempo após o término da antibioterapia. Aparecem normalmente semanas a meses depois (Pressler & Bartges, 2010) quando as culturas de urina se encontram estéreis após o tratamento inicial (Polzin, 2007), sendo o intervalo entre reinfeções sempre superior ao intervalo entre recidivas (Ware, 2006).

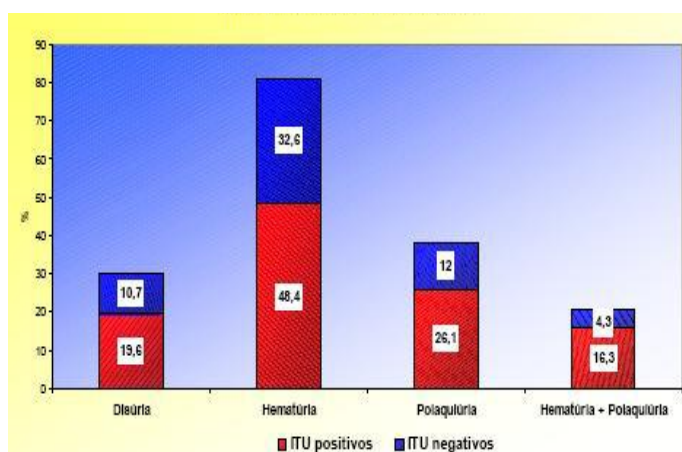
A superinfecção ocorre quando uma nova espécie bacteriana é isolada enquanto o animal está a ser submetido a antibioterapia para uma ITU previamente diagnosticada. A cultura de urina poderá ser positiva antes ou imediatamente após o término da antibioterapia (Polzin, 2007). Os microorganismos aqui envolvidos são normalmente resistentes a vários antimicrobianos, particularmente aos β -lactâmicos (Pressler & Bartges, 2010).

Em Medicina Humana, classificam-se como ITUs recorrentes não complicadas, aquelas que apresentam pelo menos três episódios nos últimos 12 meses e acometem apenas mulheres, normalmente jovens, sem qualquer anomalia estrutural ou funcional do tracto genitourinário (Chairman et al., 2010).

II.1.4. Sinais clínicos

Os cães e gatos com ITU podem ser sintomáticos, apresentar sinais subtis de ITU ou apresentarem-se assintomáticos (Wood, 2011). A ocorrência ou não dos sinais clínicos é variável e está relacionada com a virulência e o número de agentes patogénicos que invadem o tracto urinário, a existência de doenças concomitantes do tracto urinário, a integridade do sistema imunitário, o local e a duração da infecção (Pressler & Bartges, 2010). Num estudo de Thirunavukkarasu et al. (2010) com dez cães com diagnóstico de ITU, todos apresentaram disúria e poliúria. Alguns apresentaram ainda vómitos e anorexia. No entanto, se a ITU estiver associada a uma doença concomitante, os sinais clínicos associam-se com esta doença que poderá ser predominante (Pressler & Bartges, 2010).

Figura 1 - Sinais mais frequentes nos animais com ITU (reproduzido com autorização de Féria, 2001)



Segundo um estudo realizado por Féria (2001) com 368 cães, os sinais clínicos encontrados em animais com ITU inferior foram polaquiúria, estrangúria, disúria ou hematúria, sendo os mais comuns a hematúria e a polaquiúria. Na Figura 1, estão indicadas as percentagens da ocorrência destes sinais clínicos no referido estudo.

Quando a infecção acomete o tracto urinário superior os animais podem apresentar, dor abdominal localizada em um ou ambos os rins, hematúria micro ou macroscópica, poliúria ou sinais relacionados com septicémia ou insuficiência renal (Pressler & Bartges, 2010). Neste caso, os animais podem também apresentar sinais sistémicos como letargia, depressão, anorexia, febre e leucocitose, o que normalmente não acontece em ITUs inferiores (Ware, 2006).

A incontinência urinária que pode aparecer em ITUs inferiores está relacionada normalmente com a inflamação da bexiga ou uretrite. No entanto, determinados animais apresentam incontinência urinária mesmo sem a presença de infecção. Nestes casos, esta alteração corresponde normalmente à presença de ureteres ectópicos, anomalias no esfíncter ureteral, podendo também ser o resultado de disfunções neurológicas, ou poliúria, o que vai predispor à ITU (Pressler & Bartges, 2010).

Embora o exame físico nem sempre se revele muito esclarecedor no diagnóstico ITU, é essencial que este seja mais minucioso ao nível do aparelho genitourinário para o despiste de alterações anatómicas, dermatites perivulvares ou estenoses da vagina no caso das fêmeas, e uretrostomias perineais nos gatos machos sendo que estas alterações aumentam largamente o risco de ocorrência de ITU (Crawford & Adams, 2002; Hammel & Bjorling, 2002).

Em termos laboratoriais, uma ITU inferior não provoca alterações ao nível dos parâmetros bioquímicos ou hematológicos a não ser que seja acompanhada por uma doença sistémica. Nos casos em que há ascensão bacteriana para os rins (pielonefrite) os achados laboratoriais são normalmente compatíveis com insuficiência renal ou septicémia e neste último quadro pode verificar-se leucocitose (Pressler & Bartges, 2010).

II.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico de ITU começa no exame físico e sinais clínicos mas é fundamental basear-se na urianálise, urocultura e teste de susceptibilidade a antibióticos (Ling, 2000; Labato, 2009). Um diagnóstico presumível de ITU pode basear-se numa associação entre os sinais clínicos e urianálise mas a urocultura, bem como testes de susceptibilidade a antibióticos, são essenciais para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo, bem como para a indicação do melhor tratamento a efectuar (Penna et al., 2010).

II.1.5.1. Colheita de urina

A amostra de urina tem de ser colhida e manipulada de modo apropriado para se obterem resultados fidedignos, devendo ser colhidas antes de qualquer tratamento ser iniciado. Pode utilizar-se um recipiente limpo, e caso se pretenda realizar urocultura, o recipiente deverá ser estéril. Existem três diferentes técnicas de colheita de urina: colheita livre do jacto intermédio, cateterização e cistocentese (Sirois, 2007).

O primeiro constitui o método mais fácil, mas que produz a amostra menos desejável, pois é susceptível a contaminação desta com a microbiota existente na uretra distal, vulva ou prepúcio (Sirois, 2007). Neste método é importante que esta colheita seja efectuada a partir do jacto intermédio da micção tendo como objectivo a expulsão, através dos primeiros jactos de urina, da microbiota presente na genitália externa (Tabela 1), evitando deste modo contaminação da amostra (Pressler & Bartges, 2010).

A colheita através de cateterização exige uma técnica asséptica com tricotomia e limpeza da genitália externa de forma a evitar contaminações. Nos cães machos normalmente ela é exequível sem qualquer contenção química, ao contrário do que acontece nos gatos e fêmeas em que esta se torna mais complexa e exige por vezes o recurso a sedação ou mesmo anestesia (Pressler & Bartges, 2010). No cateterismo vesical também pode haver contaminação da amostra, pois a microbiota existente na uretra distal pode ser transportada até à bexiga através do cateter (Sirois, 2007).

Idealmente, a urina que vai ser submetida a urocultura deverá ser colhida por cistocentese. Nos animais que apresentam sintomatologia exuberante do tracto urinário inferior, a colheita através deste método, pode tornar-se difícil devido à polaquiúria. Nestes, a colheita de urina pode ser feita através de cateterização, ou embora menos utilizado, o método de colheita livre do jacto intermédio.

Quando os resultados obtidos na urocultura quantitativa são dúbios é importante realizar uma nova cultura utilizando como método de colheita a cistocentese (Pressler & Bartges, 2010).

II.1.5.2. Urianálise

A urianálise é uma técnica rotineira e simples de análise de urina (Bartges, 2004). A colheita de urina para urianálise de rotina pode ser feita pelos três métodos anteriormente descritos. A cistocentese é a técnica preferencial porque previne a contaminação da urina pela microbiota da genitália externa, é simples de ser realizada quando a bexiga é palpável, tem

um risco negligenciável de indução de infecção e é normalmente bem tolerada pelos cães e gatos (DiBartola, 2010).

Uma urianálise completa inclui a avaliação macroscópica e microscópica da urina. São examinadas e quantificadas as propriedades físicas e químicas bem como estudado o exame microscópico do sedimento.

Segundo Chew e DiBartola (1998), a realização da urianálise está indicada nas seguintes situações:

- Presença de sinais clínicos de ITU inferior (já referidos no capítulo II.1.4. Sinais Clínicos) e polidipsia;
- Alteração de um dos caracteres físicos da urina observados ou relatados pelo dono do animal;
- Conhecimento ou suspeita de doença renal ou urolitíase;
- Existência de história prévia de ITU.

A urianálise pode também ser utilizada para fornecer informação adicional no diagnóstico e prognóstico de outras situações clínicas (DiBartola & Chew, 1998).

A densidade da urina é variável em cães e gatos com ITU. Uma urina cuja diluição seja superior à normal ocorre normalmente quando a infecção envolve o tracto urinário superior ou quando está associado a uma doença que interfere com a capacidade de concentração da urina (Bartges, 2007).

Os testes de esterase leucocitária e nitritos, utilizados no exame químico da urina, não se revelam confiáveis no cão e gato (Vail, Allen & Weiser, 1986). No caso dos nitritos, o facto de estes serem produzidos por bactérias uropatogénicas humanas de grande virulência, leva a que este teste dê frequentemente resultados falsos – negativos em animais. No caso do teste esterase leucocitária, ele detecta em humanos a actividade da proteína granulócito esterase revelando baixa sensibilidade em cães e baixa especificidade em gatos (Pressler & Bartges, 2010), podendo a percentagem de falsos - negativos ultrapassar os 10% se a análise microscópica do sedimento não for efectuada (Ware, 2006).

Tendo em conta os critérios utilizados na análise de urina estima-se que, um mínimo de 3% a um máximo de 16% dos cães e gatos aparentemente saudáveis, revelam anomalias na análise microscópica do sedimento urinário (piúria, bacteriúria ou hematuria) (DiBartola, 2010).

O exame de sedimento é muito mais útil na detecção de infecção do que a análise através das tiras de urina, que como já referido anteriormente, em alguns parâmetros essenciais (leucócitos) se revelam pouco fiáveis no cão e gato. A presença de um número representativo de leucócitos (0-5 num campo de 400X) quando associados à hematuria e proteinúria correspondem a um estado de inflamação. Se à piúria se associar bacteriúria significativa então para além de uma inflamação severa existe também infecção. Nos casos

em que a urina se encontra demasiado diluída é difícil a identificação de fungos e bactérias no sedimento (Pressler & Bartges, 2010). A sensibilidade de detecção de bactérias no sedimento é elevada se estiverem presentes $> 10^4$ UFC/ml no caso dos bastonetes. Para os cocos, a identificação no sedimento urinário é mais complexa sendo que só se mostra consistente se estiverem presentes $> 10^5$ UFC/ml (DiBartola, 2010).

Apesar da presença de bactérias no sedimento urinário ser altamente sugestivo de ITU, este tem que ser sempre comparado com o resultado da urocultura (Pressler & Bartges, 2010) no entanto, a ausência de bacteriúria no sedimento urinário não exclui a presença de ITU (Torres et al., 2005). Sabe-se que a sensibilidade e especificidade de detecção de bactérias no sedimento urinário são respectivamente 82,4% e 76,4%. Podem ocorrer falsos - positivos quando a identificação da bactéria é confundida com outra estrutura presente, ou falsos - negativos quando existe ainda um número baixo de bactérias no momento da visualização (Pressler & Bartges, 2010).

Na urianálise é também possível avaliar a presença de proteinúria, e apesar de se acreditar que a ITU está directamente relacionada com a presença de proteinúria, segundo um estudo realizado por Carter, Tomson, Stevens e Lamb (2006) em Medicina humana, a relação entre as duas ainda não está completamente definida.

II.1.5.3. Urocultura

Apesar da importância da urianálise, a urocultura continua a ser o teste crucial e padrão no diagnóstico de ITU. A urocultura é o meio mais definitivo para o diagnóstico de ITU (Bartges, 2007). O diagnóstico de ITU baseado apenas nos sinais clínicos ou nos resultados da urianálise pode resultar num diagnóstico incorrecto. A urocultura permite conhecer o microorganismo que é responsável pela infecção, ajuda na selecção do antibiótico mais adequado, e permite conhecer a susceptibilidade ao tratamento (Boothe, 2006). Sem uma urocultura a antibioterapia é efectuada empiricamente. A colheita de urina pode no entanto ser efectuada antes do início da antibioterapia (Pressler & Bartges, 2010).

Se um paciente está previamente a ser submetido a antibioterapia, esta deverá ser descontinuada durante 3 a 5 dias antes do diagnóstico pela urocultura, de forma a minimizar a inibição do crescimento bacteriano *in vitro* e *in vivo*. A urocultura vai também facilitar a diferenciação entre as bactérias da microbiota normal e as bactérias patogénicas, identificando a sua espécie e permitindo a selecção do melhor antibiótico a utilizar. Para além disto, o valor de diagnóstico da urocultura é imenso na medida em que permite a diferenciação das ITU recorrentes, distinguindo-as como reinfeções ou recidivas, já que esta

distinção não é possível sem recorrer às comparações entre os resultados das uroculturas (Lulich & Osborne, 2004).

Após a colheita, a amostra deverá ser conservada e transportada evitando ao máximo a contaminação bacteriana, proliferação ou morte das bactérias. De acordo com um estudo de Padilla, Osborne e Ward (1981), caso a urina não possa ser processada logo após a colheita, esta pode ser refrigerada durante 6 horas sem que haja crescimento bacteriano. A preservação pode também ser efectuada através de métodos químicos recorrendo ao uso de ácido bórico, glicerol ou formato de sódio que em combinação com a refrigeração permitem conservar a amostra durante 72 horas (Allen, Jones & Purvance, 1987).

Os resultados obtidos na urocultura têm que ser relacionados com o método de colheita de urina e outros parâmetros como se pode verificar na Tabela 3 para que seja possível o diagnóstico de ITU.

A urocultura quantitativa permite a contagem do número de bactérias (UFC) presentes em 1 ml de urina (DiBartoli, 2010).

Se a urocultura é positiva passadas 48 horas e está presente quadro clínico de ITU então segue-se a identificação dos microorganismos patogénicos presentes e realização do teste de susceptibilidade a antibióticos (Pressler & Bartges, 2010).

Após se ter feito o isolamento do agente patogénico da urocultura procede-se então à realização de uma coloração Gram que permite a visualização das bactérias ao microscópio e o seu reconhecimento através de testes de identificação (Figuras 2 e 3).

Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de ITU – interpretação dos dados laboratoriais e clínicos para o diagnóstico da infecção do tracto urinário no cão e gato (reproduzido com autorização: Pomba, 2004)

Método de Colheita	Bacteriúria (UFC/ml)		Piúria	Quadro clínico de ITU	Bacteriúria Significativa	Diagnóstico de ITU
	cão	gato				
Colheita livre	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$	> 5	presente	positiva	ITU
	$< 10^5$	$< 10^5$	variável	ausente	negativo	negativo
Cateterismo	$\geq 10^5$	$\geq 10^4$	> 5	presente	positiva	ITU
	10^3 - 10^4	10^3 - 10^4	> 5	presente	positiva	ITU
	$< 10^3$	$< 10^3$	variável	ausente	negativo	negativo
Cistocentese	$\geq 10^5$	$\geq 10^5$	> 5	presente	positiva	ITU
	10^3 - 10^4	10^3 - 10^4	> 5	presente	positiva	ITU
	$< 10^3$	$< 10^3$	variável	ausente	negativo	negativo



Figura 2 - BBL cristal (Becton Dickinson, Quilaban, Lisboa, Portugal), exemplo de teste de identificação



Figura 3 - API 20E (bioMérieux, Lisboa, Portugal), exemplo de teste de identificação

II.1.5.4. Testes de susceptibilidade aos antibióticos (TSA)

Uma variedade de métodos tem vindo a ser desenvolvidos para testar a susceptibilidade de bactérias de várias espécies clínicas *in vitro*. A variabilidade potencial de métodos de ensaio e capacidades técnicas de todos os resultados dos testes *in vitro* de susceptibilidade antimicrobiana devem ser obtidos através de métodos estritamente padronizados, tais como os descritos pelo *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI). Apesar de haver um grande número de métodos para a realização do teste, a maioria é executada com bactérias aeróbias ou bactérias anaeróbias facultativas e com fármacos antimicrobianos que se destinam ao uso sistémico. Estes métodos utilizam a inibição das bactérias em vez da sua morte (Walker, 2006).

Os testes de susceptibilidade a antibióticos estão limitados a dois tipos de procedimentos, sendo eles: difusão, em disco ou gradiente de concentração, e diluição, agar ou macro e microdiluição. Sendo os mais utilizados em Medicina Veterinária, o teste de difusão em disco e o teste de microdiluição (CIM) (Walker, 2006).

II.1.5.4.1. Teste de difusão em disco

O teste de difusão em disco é o tipo de teste de susceptibilidade a antibióticos mais utilizado em Medicina Veterinária devido à sua flexibilidade relativamente ao número e tipo de fármacos que podem ser testados a um preço relativamente baixo (Walker, 2006). De acordo com Boothe (2006), este é o teste de susceptibilidade mais utilizado, tendo a vantagem de permitir que se testem múltiplos antibióticos simultaneamente na mesma placa. Como o próprio nome indica, o teste de difusão em disco baseia-se na difusão de um agente microbiano através de um disco (normalmente preparado comercialmente e padronizado) colocado sobre um meio de cultura (ex: Mueller – Hinton agar) (Walker, 2006), o qual foi semeado previamente com aproximadamente $0,5$ na escala nefelométrica de McFarland ($\sim 1,5 \times 10^8$ UFC/ml) (Skov et al., 2006), a partir de uma cultura bacteriana pura (Walker, 2006).

Quando o disco é então colocado sobre o meio de cultura, dá-se a difusão do agente antimicrobiano que nele se encontra incorporado, resultando num gradiente de concentração. Quando esta concentração está demasiado baixa para que haja inibição do crescimento das bactérias ocorre crescimento bacteriano e delimita-se um halo de inibição em torno do disco. Ou seja, quanto maior a zona de inibição menor será a concentração necessária desse antibiótico para inibir o crescimento do agente patogénico. A grande desvantagem deste teste é que permite apenas um resultado qualitativo, classificando os agentes patogénicos como sensíveis, intermédios ou resistentes (Walker, 2006).

II.5.4.1.2. Concentração inibitória mínima (CIM)

De forma a conhecer o modo como a bactéria testada é susceptível ao agente microbiano, permitindo ao Médico Veterinário em determinadas situações ajustar a dose de modo a reduzir custos, bem como reduzir o seu potencial de toxicidade ou aumentar a morte das bactérias, foram desenvolvidos vários testes quantitativos (Walker, 2006).

A determinação da concentração mínima inibitória através do método de microdiluição tem sido usada em Medicina Veterinária cada vez com maior frequência. Apesar das vantagens

que apresentam sobre os outros testes, estes são no entanto mais caros do que os testes de difusão em disco e não apresentam a mesma flexibilidade no que se refere á escolha dos antibióticos.

O teste de microdiluição realiza-se fazendo uma suspensão bacteriana a partir de uma cultura pura, a qual é diluída numa concentração de 0,5 na escala nefelométrica de McFarland ($\sim 1,5 \times 10^8$ UFC/ml). Esta suspensão é posteriormente diluída em soro fisiológico de forma a obter uma concentração bacteriana final de aproximadamente 5×10^4 UFC. Esta suspensão é inoculada no tabuleiro de microdiluição que apresenta diluições seriadas dos antibióticos a serem testados. Após a inoculação, os tabuleiros são colocados na estufa a uma temperatura de 35 a 37°C durante 16 a 20 horas. Após o período de incubação na estufa, faz-se a leitura dos resultados. Esta realiza-se á vista desarmada. A CIM consiste na menor concentração do fármaco que inibe completamente o crescimento do agente patogénico isolado. Os resultados que são obtidos através da realização de testes *in vitro* são então fornecidos ao clínico classificando o agente como sensível, intermédio ou resistente aos vários antibióticos testados (Walker, 2006).

Estas designações são determinadas com base nos critérios de interpretação. Os *breakpoints* são necessários para que se faça uma correcta interpretação clínica dos resultados dos testes quantitativos e qualitativos.

Os testes *in vitro* baseiam-se numa exposição relativamente pequena de bactérias a um nível constante de antibiótico em condições que são padronizadas e que diferem muito das condições *in vivo* onde o agente patogénico foi isolado. E é por isso que a antibioterapia pode falhar, existindo para tal facto várias causas possíveis: resultados de TSA incorrectos, selecção incorrecta do fármaco, dose ou via de administração do mesmo, ou então as defesas do hospedeiro bem como o seu sistema imunitário estavam muito comprometidos (Walker, 2006).

II.1.6. Tratamento

II.1.6.1 Prevenção

A prevenção da ITU tem tido um papel cada vez mais activo, em relação à terapêutica tradicional com o uso de antibióticos. Este tem sido um resultado da crescente prevalência de infecções urinárias resistentes, particularmente em doentes que tenham sido previamente tratados com antibióticos (Wood, 2011).

É muito importante conhecer numa fase inicial os animais com alterações no sistema imunitário, de forma a perceber quais aqueles que estão predispostos ao aparecimento de

ITU. Daí a importância de um exame físico completo e anamnese, a todos os animais que apresentam quadro clínico de ITU bem como realização de urianálise e urocultura a todos os animais imunocomprometidos (Ware, 2006).

Normalmente os mecanismos de defesa do organismo são suficientemente eficazes na prevenção da ITU, no entanto eles não são inultrapassáveis. O risco de aparecimento de ITU iatrogénica pode ser minimizado evitando o uso indiscriminado de cateteres urinários (Pressler & Bartges, 2010). No entanto, sempre que a cateterização urinária seja necessária esta deve realizar-se durante o menor período de tempo possível, já que segundo um estudo de Sullivan, Campbell e Onuma (2010), mesmo que tempo de cateterização seja curto, o tipo de sistema de colheita de urina aberto influencia o aparecimento de ITU nosocomial.

O uso apropriado de antibioterapia aquando da cateterização urinária e utilização de técnicas de diagnóstico e terapêutica, segundo outros autores, permitem minimizar a contaminação bacteriana do tracto urinário e portanto são importantes na prevenção da ITU, no entanto, o seu uso pode aumentar a probabilidade de aparecimento de resistência aos antibióticos por parte dos agentes uropatogénicos. Idealmente, deverá ser realizada uma cultura de urina aquando da remoção do cateter para se verificar a ocorrência ou não de ITU (Pressler & Bartges, 2010).

De uma forma global 48 % dos animais cateterizados apresentam ITU, o que reflecte a importância de um tempo de algália diminuído para a prevenção de ITU nomeadamente em animais com disfunção neurológica da bexiga ou dificuldades na micção (Bubenik, Hosgood, Waldron & Snow, 2007).

A ITU bacteriana desenvolve-se em 20% das cadelas adultas e saudáveis que foram submetidas a algália intermitente e em 65% dos gatos machos saudáveis algaliados durante 3 a 5 dias com sistema aberto. A ITU desenvolve-se em cães e gatos com cateteres urinários numa percentagem respectivamente de 10 a 52% (Pressler & Bartges, 2010).

Outras formas de prevenção da ITU estão a ser estudadas quer em Medicina Humana, quer em Medicina Veterinária, acreditando-se que no futuro possam revelar-se úteis na prevenção da ITU. A alimentação com arando poderá ser útil, pois este contém substâncias que inibem a adesão das fímbrias às células da parede do uroepitélio. Estudos em Medicina Humana revelaram algum sucesso na prevenção de ITUs recorrentes em mulheres jovens. Os probióticos podem desempenhar um papel importante na manutenção e restabelecimento da microbiota genitourinária, não havendo no entanto estudos que comprovem que de facto são eficazes na prevenção da ITU. Está também em estudo a criação de imunoestimulantes, como as vacinas, para prevenção da ITU. Existem alguns estudos em Medicina Humana com resultados promissores, no entanto, a sua utilização é ainda controversa e a sua eficácia não está clinicamente comprovada (Vaden, 2011).

II.1.6.2. Terapêutica antibiótica

Não obstante os antibióticos serem fármacos essenciais no tratamento de uma ITU, eles devem ser utilizados de forma apropriada. Um uso indevido e abusivo dos antibióticos pode levar ao aparecimento de organismos resistentes o que vai ter repercussões no sucesso da terapêutica nos animais bem como em toda a saúde humana e animal (Pressler & Bartges, 2010). Segundo Prescott, Brad Hanna, Reid-Smith e Drost (2002), uma das bases de um uso prudente dos antibióticos, é utilizá-los o menor espaço de tempo possível o que também vai minimizar o desenvolvimento de resistências bacterianas ao antibiótico.

O objectivo da antibioterapia é induzir rapidamente e manter níveis eficazes de antibiótico no local da infecção, o tempo suficiente para que os mecanismos específicos e não específicos do sistema imunitário do animal possam actuar e assim eliminar o agente patogénico (Pomba, 2007).

A escolha de um antibiótico deve ter em conta vários aspectos: ser de fácil administração, estar associado à ocorrência de poucos ou mesmo nenhuns efeitos secundários, ser barato, ser capaz de atingir concentrações na urina e nos tecidos que excedam a CIM por pelo menos quatro vezes, e apresentar baixa probabilidade de afectar a microbiota intestinal do paciente (Bartges, 2004).

Os antibióticos utilizados são classificados em categorias consoante o seu principal mecanismo de acção. Existem quatro formas principais de acção: interferência na síntese da parede celular, inibição da síntese proteica, interferência na síntese dos ácidos nucleicos e inibição das reacções metabólicas.

Os antibióticos que interferem na síntese da parede celular compreendem os β -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactams e os glicopeptídeos como a vancomicina e teicoplanina. Os β -lactâmicos interferem com as enzimas necessárias à formação da camada de peptidoglicano enquanto a vancomicina e a teicoplanina ligam-se à porção terminal da D-alanina do peptidoglicano evitando assim a síntese de uma parede celular estável.

Os macrólidos, aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas inibem a síntese proteica. Os macrólidos, aminoglicosídeos e tetraciclina vão ligar-se à subunidade 30S dos ribossomas ao passo que o cloranfenicol liga-se à subunidade 50S.

As fluoroquinolonas vão interferir com a síntese do ADN causando cadeias - duplas letais durante a replicação do mesmo, enquanto as sulfonamidas e trimetopim bloqueiam o caminho para a síntese de ácido fólico interferindo também assim com a síntese do ADN.

As polimixinas causam ruptura da membrana bacteriana aumentando assim a sua permeabilidade (Tenover, 2006).

O objectivo da antibioterapia na ITU é inibir o crescimento bacteriano e se possível causar a morte das bactérias, de forma a estas não se encontrarem presentes na urina, bexiga e rins, prevenindo assim futuras complicações (Frimodt-Møller, 2002).

O tratamento antibiótico na ITU para que seja efectivo tem que reger-se por dois princípios. Em primeiro lugar, deve controlar o crescimento bacteriano no tracto urinário, isto deve ser feito de forma a manter a concentração do antibiótico no ambiente bacteriano de forma a matar de imediato os microorganismos, ou a prevenir o seu crescimento, até que o sistema imunitário seja capaz de os erradicar. Em segundo lugar, o controlo do crescimento bacteriano deverá ser mantido até que os mecanismos de defesa do hospedeiro sejam capazes de prevenir a colonização do tracto urinário, sem que seja necessária administração de antibiótico (Lees & Rogers, 1986).

O tratamento da ITU revela-se normalmente gratificante para o Médico Veterinário, uma vez que o alívio dos sintomas ocorre de uma forma rápida em muitos pacientes, após o início da antibioterapia (Pomba, Cruz, Costa & Correia, 2005).

A escolha do antibiótico a utilizar na ITU deve considerar a eliminação por via renal e a sua capacidade de alcançar altas concentrações na urina (Wagenlehner & Naber, 2006). As concentrações atingidas na urina deverão ser 10 a 100 vezes superiores comparativamente às concentrações do mesmo antibiótico no plasma, sendo por esta razão que no caso das bactérias sensíveis a eficácia *in vivo* é muito elevada (Pomba, 2007).

Para que o tratamento antimicrobiano seja adequado, o conhecimento do agente infeccioso envolvido bem como da capacidade de o antibiótico atingir concentrações terapêuticas no local da infecção devem ser ponderadas. Está indicada a colheita de amostras para realização de culturas e testes de susceptibilidade a antibióticos de forma a seleccionar o agente mais indicado (Walker & Guiguère, 2006).

A posologia correcta a efectuar deverá ser a indicada pelo fabricante de cada antibiótico, devendo ser idealmente administrado três vezes ao dia, exceptuando-se o caso de alguns antibióticos como, as fluoroquinolonas ou a associação sulfametoxazol - trimetopim (Pomba et al., 2005).

Nos animais com ITU simples (não complicada) e com severa sintomatologia clínica, a antibioterapia é feita de uma forma empírica, sem que sejam esperados os resultados da urocultura e testes de susceptibilidade. Os fármacos de primeira linha escolhidos nestes casos, segundo Pressler e Bartges (2010) são a amoxicilina, cefalexina e sulfametoxazol - trimetopim. Alguns Médicos Veterinários evitam o uso destes antibióticos porque alguns deles exigem mais que duas tomas diárias, a probabilidade das bactérias serem resistentes a estes fármacos é maior relativamente às de segunda escolha, e os efeitos adversos são normalmente mais frequentes relativamente aos outros antimicrobianos. Antibióticos como amoxicilina – ácido clavulânico, cefovecina ou fluoroquinolonas não são uma escolha

apropriada para o tratamento de ITUs simples, devendo ser guardadas para infecções complicadas. As fluoroquinolonas, especificamente, têm um uso controverso devido ao aparecimento de resistências (Pressler & Bartges, 2010), o que irá ser discutido mais à frente. No primeiro episódio de ITU simples, normalmente o tratamento é bem sucedido após 10 a 14 dias de antibioterapia com o antibiótico apropriado no caso das cadelas e gatos, devendo prolongar-se por 21 dias nos machos inteiros para a prevenção do aparecimento de prostatite (Pomba et al., 2005). Os sinais clínicos desaparecem normalmente em 48 horas após o início da terapêutica. Deverá ser feita, sempre que possível, urocultura 5 a 7 dias após o fim do tratamento para confirmar que realmente a infecção foi debelada (Pressler & Bartges, 2010). Como já referido anteriormente, o tratamento de uma ITU não complicada faz-se de forma empírica desde que estejam reunidas uma série de condições: cães e gatos não submetidos a antibioterapia nas ultimas 4 a 6 semanas, se for o primeiro episódio de ITU ou se esta for pouco frequente. Nestes casos, o antibiótico deverá ser escolhido conhecendo as suas propriedades, nomeadamente no que diz respeito à sua capacidade de excreção na urina, bem como tendo um conhecimento de quais as bactérias que mais frequentemente causam ITU no cão e gato (Pressler & Bartges, 2010). Por exemplo, em Portugal tendo em conta um estudo realizado por Pomba et al. (2005), para as bactérias *E. coli* e *Proteus* spp. o antibiótico de primeira escolha passa pela associação amoxicilina - ácido clavulânico. Nos casos em que os agentes etiológicos são *Staphylococcus* spp., o antibiótico de primeira linha é igualmente a associação amoxicilina - ácido clavulânico ao passo que para o *Streptococcus* spp. o antibiótico de primeira escolha é a ampicilina ou amoxicilina. Todos os antibióticos descritos apresentaram, segundo o referido estudo, eficácias prováveis *in vivo* superiores a 90%.

Na ITU complicada, como no caso de machos inteiros, ou animais que apresentam condições predispostas ao desenvolvimento da ITU, como já descrito no capítulo III.1.3. Classificação, as complicações associadas ao insucesso terapêutico são mais severas e preocupantes do que as que ocorrem numa ITU não complicada. Na situação particular dos machos inteiros, deve ser assumido que existe um envolvimento prostático e portanto a escolha do antibiótico, neste caso, deverá ter em conta a boa disusão para os tecidos prostáticos, tendo por isso que ser básico e com grande volume de distribuição (Dowling, 1996). A integridade da barreira sangue- próstata é expectável na prostatite crónica, desta forma a escolha de um antibiótico apropriado que alcance maiores concentrações terapêuticas nas secreções prostáticas é indicado, como é o caso das fluoroquinolonas. Estas foram também descritas como os agentes antimicrobianos que melhor atingem as concentrações terapêuticas no tecido renal em pacientes com pielonefrite (Polzin, 2007). Segundo Dowling (1996), as fluoroquinolonas são muito eficazes no tratamento de ITUs que tenham como agentes etiológicos bactérias Gram - negativas, nomeadamente

Pseudomonas spp. e no tratamento de ITUs em machos inteiros devido á sua excelente penetração nos tecidos prostáticos bem como a sua actividade em abcessos prostáticos, como já descrito anteriormente.

É recomendado para as ITUs complicadas um tratamento mais longo do que aquele que é preconizado para as ITUs simples, que depende da situação subjacente, podendo prolongar-se até 4 a 6 semanas (Pomba et al., 2005) no caso das ITUs crónicas e persistentes (Polzin, 2007). É no entanto na correcção dos factores predisponentes à ITUc que deve basear - se o tratamento da mesma (Seguin et al., 2003).

Em Medicina Humana, a duração ideal para a terapêutica da ITU complicada ainda não está completamente definida. Alguns ensaios clínicos definem uma duração de tratamento entre os 7 e 14 dias, no entanto recentemente outros estudos vieram demonstrar que o antibiótico levofloxacina, administrado durante 5 dias, não tem efeitos inferiores à ciprofloxacina administrada durante 10 dias na ITU complicada e pielonefrite (Peterson, Kaul, Khashab, Fisher, Kahn, 2008). Na ITU complicada a sintomatologia erradica-se normalmente passadas 24 a 48 horas após toma da primeira dose de antibiótico (Pallet & Hand, 2010).

O tratamento da ITU pode no entanto revelar-se bastante mais complexo do que seria de esperar, podendo ocorrer uma falha na resposta à terapêutica ou recorrência após término da mesma. As ITUs recorrentes são episódios repetidos de ITU que ocorrem normalmente após fim da antibioterapia (Pomba, 2007). A colheita de urina antes de terminada a terapêutica é assim essencial para verificar se a infecção foi eliminada, bem como para avaliar o possível desenvolvimento de uma superinfecção. A cultura de urina deve então ser realizada a partir da urina colhida por cistocentese, 7 a 10 dias após completada a terapêutica de forma a detectar possíveis recidivas. Deve também ser efectuada nova urocultura 1, 2, 3, 6 e 12 meses após tratamento, para encontrar possíveis reinfeções ou recidivas mais tardias (Polzin, 2007).

No caso das recidivas, elas ocorrem normalmente dias ou semanas após término da antibioterapia. Nestes animais, a urocultura deverá ser de imediato repetida de forma a encontrar uma nova terapêutica apropriada. Enquanto são aguardados os resultados da urocultura e teste de susceptibilidade a antibióticos, a terapêutica empírica poderá ser iniciada utilizando no entanto o mesmo antibiótico. A avaliação diagnóstica complementar está indicada em todos os animais nestas situações de forma a pesquisar quais as causas que podem estar na origem do episódio recidivante (Pressler & Bartges, 2010).

As reinfeções podem ocorrer semanas ou meses após o episódio inicial de ITU e se estas ocorrerem pouco frequentemente poderão ser tratadas como uma ITU não complicada, descrita anteriormente. No caso de estes episódios se repetirem frequentemente, então revela-se mais uma vez de extrema importância a realização de testes complementares de

diagnóstico para se identificar a causa predisponente e neste caso deverá ser abordada como uma ITU complicada, também já referida anteriormente (Pressler & Bartges, 2010).

De referir ainda as superinfecções, que se revelam mais complexas pelo facto de os agentes etiológicos serem normalmente resistentes a muitos antibióticos e mais especificamente aos β -lactâmicos. Estes animais podem requerer a administração de mais do que um antibiótico, de forma a erradicar todas as espécies bacterianas que possam estar presentes e tal como nos dois casos anteriores, deverão obviamente ser submetidos à realização de exames complementares de diagnóstico para determinar a existência de algum defeito persistente a nível da sua imunidade (Pressler & Bartges, 2010).

O insucesso terapêutico pode dever-se a vários factores, tais como, diagnóstico incorrecto, falha de administração por parte do dono, concentrações sub-terapêuticas, factores predisponentes do hospedeiro (anatômicos, funcionais ou metabólicos) mas também sequestro da bactéria ou bactérias altamente resistentes (Pomba et al., 2005). Deve suspeitar-se de uma bactéria altamente resistente quando existe falha terapêutica após antibioterapia com antibiótico bem seleccionado (Pomba, 2007).

A resistência adquirida aos antibióticos é uma preocupação quer do ponto de vista humanitário quer animal e pode surgir quer em bastonetes Gram - negativos, quer em cocos Gram - positivos. Um exemplo destas bactérias altamente resistentes é o *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (Pomba, 2007). Não existem protocolos definidos para o tratamento de infecções por MRSA, sendo que a opção pelo melhor tratamento a efectuar deverá ter em conta vários aspectos como, a susceptibilidade ao antimicrobiano por parte do agente isolado, a severidade da infecção bem como a existência de doenças subjacentes. A terapêutica antimicrobiana deverá ser escolhida com base na cultura e resultados dos TSAs dos clones MRSA mais prevalentes na área geográfica em questão, de modo a poder auxiliar na definição de uma terapêutica empírica enquanto são esperados os resultados microbiológicos (Lloyd, Boag, & Loeffler, 2007). Antibióticos como sulfonamidas potenciadas, tetraciclina e lincosaminas constituem as escolhas para a terapêutica sistémica (Loeffler, 2008).

No caso particular das ITUs fúngicas, o fluconazol foi apontado num estudo de Voss, Meis e Hoogkamp - Korstanie (1994), como um dos fármacos eleitos para o tratamento destas ITUs, além da anfotericina B. Actualmente o que é preconizado para o tratamento de ITUs fúngicas é uma duração do mesmo de 6 a 8 semanas. Este tratamento pode realizar-se recorrendo ao uso do fluconazol para alguns isolados sensíveis, bem como a administração endovenosa de clotrimazol 1% ou anfotericina B (Pressler & Bartges, 2010). Num estudo de Pressler et al. (2003) concluiu-se que a correcção dos factores predisponentes é a chave para o tratamento da ITU fúngica.

II.2. FLUOROQUINOLONAS

As fluoroquinolonas também conhecidas como quinolonas, 4 - quinolonas, ácidos piridina - β - carboxílicos e ácidos quinolona - carboxílicos são um grande grupo de antimicrobianos sintéticos (Walker & Dowling, 2006) caracterizados por um alargado espectro de acção e favoráveis parâmetros farmacocinéticos (Wright, Brown, Peterson & Rotschafer, 2000). O uso das fluoroquinolonas em Medicina Veterinária, como agente antibacteriano, tem vindo a intensificar-se nos últimos 15 anos (citado por Papich & Riviere, 2010). Devido à sua grande eficácia e segurança, as fluoroquinolonas rapidamente ganharam importante e amplo uso em Medicina Veterinária (Cohn, Gary, Fales & Madsen, 2003).

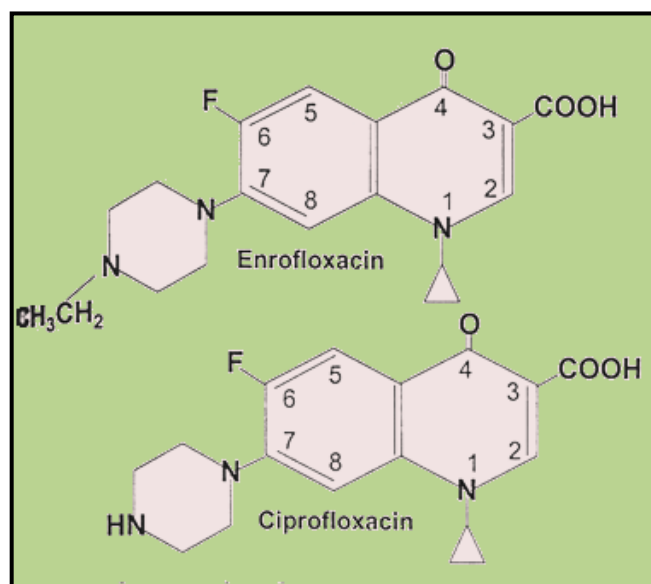
O primeiro composto a ser utilizado foi o ácido nalidíxico formado por uma estrutura base de quatro anéis. O espectro de acção deste composto restringe-se às Enterobacteriaceae, com grandes limitações a nível de absorção e distribuição pelo organismo. Este começou por ser descrito em 1962 no entanto só foi aprovado o seu uso em clínica quatro anos depois. As fluoroquinolonas derivam das quinolonas de primeira geração e ganham o seu nome pela adição de um átomo de flúor na posição 6 do seu anel base 4 - quinolona, de forma a melhorar não só o seu espectro de acção mas também a sua farmacocinética comparativamente a compostos como o ácido nalidíxico. No entanto, a primeira fluorquinolona a ser aprovada nos Estados Unidos da América em 1988 para o uso em animais, foi a enrofloxacin. Desde então, uma grande variedade de outras fluoroquinolonas foi aprovada para o uso em animais de companhia e produção. Estes compostos ganharam destaque pelo seu alargado espectro de acção contra bactérias Gram - negativas e Gram - positivas, particularmente contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* e *Chlamydia* (Walker & Dowling, 2006). Outros microorganismos também susceptíveis a estes fármacos são *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ou *Yersinia* (Boothe, 2001). É característico das fluoroquinolonas a boa actividade contra a maioria das bactérias Gram - negativas, especialmente da família Enterobacteriaceae. No entanto, no caso das bactérias Gram - positivas as fluoroquinolonas têm um espectro de acção um pouco mais variável, que vai depender do antibiótico em questão. Quanto mais recente for o antimicrobiano maior é o seu espectro de acção, no entanto elementos da mesma geração também demonstram diferenças no seu modo de acção. Por exemplo, a ciprofloxacina é mais indicada do que qualquer outra fluoroquinolona da sua geração para o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* (Papich & Riviere, 2001).

As vantagens do uso das fluoroquinolonas passam não só pelo seu grande espectro de acção mas também pela sua rápida acção bactericida contra uma grande variedade de bactérias importantes do ponto de vista clínico, são potentes e bem toleradas pelos animais e possuem uma grande variedade de modos de administração (via oral, em comprimidos ou

suspensão, via subcutânea, via endovenosa, via intramuscular e aplicação tópica) (Papich & Riviere, 2010).

As fluoroquinolonas podem ser classificadas de acordo com a sua estrutura química ou actividade biológica (Walker & Dowling, 2006). As fluoroquinolonas aprovadas em Medicina Veterinária para pequenos animais são, a enrofloxacin, difloxacin, orbifloxacin, marbofloxacin e pradofloxacin (Walker & Dowling, 2006). Um pouco antes da introdução da enrofloxacin em Medicina Veterinária, a ciprofloxacin foi introduzida em humanos. Ambas são estruturalmente muito semelhantes (Figura 4), sendo a ciprofloxacin o metabolito da enrofloxacin (Cohn et al., 2003). A diferença entre estas duas moléculas reside no facto de a segunda possuir um grupo etilo na posição *para* do anel piperazínico. É este substituinte que lhe confere uma maior lipofilicidade, aumentando a penetração nos tecidos (Sousa, 2007). Assim, a enrofloxacin é mais lipossolúvel que a ciprofloxacin, ela tem uma melhor absorção oral e uma melhor penetração na barreira hematoencefálica bem como em outras do organismo. Por este motivo, a enrofloxacin provoca alucinações em humanos, não sendo por isso utilizada. Este problema não está, no entanto descrito em animais (Dowling, 1996).

Figura 4 - Estrutura química da ciprofloxacin e enrofloxacin, adaptado de Papich e Riviere (2010)



Num estudo em que se utilizaram seis cães saudáveis, aos quais foi administrada enrofloxacin por via oral, verificou-se que esta atinge as concentrações máximas nos tecidos 1-2,5 horas após a administração (Walker, Stein, Hauptman & McDonald, 1992). A

enrofloxacin apresenta elevado volume de distribuição, sendo a sua excreção essencialmente via renal.

As suas elevadas concentrações na urina tornam este antibiótico ideal para o tratamento de infecções do tracto urinário (Ahangar & Srivastava, 2000).

A enrofloxacin apresenta um amplo espectro de actividade para algumas bactérias Gram - negativas e Gram - positivas que estão na etiologia da ITU (Cooke, Singer, Jang & Hirsh 2002).

Existem no mercado várias especialidades farmacêuticas para cães contendo enrofloxacin: oral como Baytril palatável® comprimidos 15, 50, 150 e 200 mg (Laboratórios Bayer) e Xeden 150® (Laboratórios Companhia Higiene) ou injectável Baytril® 2,5%® e 5%® solução injectável (Laboratórios Bayer) (Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, 2011) entre outras.

Quanto às características farmacodinâmicas, as fluoroquinolonas são bactericidas e o seu modo de acção é mais concentração - dependente do que tempo - dependente (Frimodt-Møller, 2002). A exposição à bactéria é determinada através do pico máximo de concentração (C_{máx}) da enrofloxacin e pelo CIM (concentração inibitória mínima), este parâmetro expressa-se por C_{máx}: CIM tendo sido definido como o parâmetro que melhor definia as fluoroquinolonas. No entanto, nos últimos anos o parâmetro que melhor elucida a eficácia das fluoroquinolonas é a área sob a curva (AUC) num intervalo de 24 horas em relação ao CIM e expressa-se por AUC₂₄:CIM (Wright et al., 2000). Um valor deste parâmetro entre 125-250 está relacionado com o efeito antibacteriano óptimo atingido pelo fármaco (Papich & Riviere, 2010).

O mecanismo de acção das fluoroquinolonas baseia-se num efeito bactericida através da inibição da transcrição e replicação do ADN bacteriano (Tenover, 2006). O seu mecanismo de acção consiste assim, na inibição de duas enzimas, a topoisomerase II, também conhecida por ADN girase, constituída por 2 subunidades *GyrA* e *GyrB*, e a topoisomerase IV, formada pelas subunidades *parC* e *parE*, que exibem uma sequência homóloga às subunidades *GyrA* e *GyrB* respectivamente, necessárias ao processo de replicação do ADN bacteriano. As topoisomerases são responsáveis pelo relaxamento e separação da dupla cadeia de ADN da bactéria e pelo enrolamento das cadeias novas de modo a permitir a transcrição e replicação do ADN para as células-filhas (Walker & Dowling, 2006). No entanto, ao contrário da ADN girase, a topoisomerase IV não pode fazer o super enrolamento do ADN. Em vez disso, está envolvida no processo de relaxamento ATP – dependente do ADN. Esta é a mais importante actividade da topoisomerase IV (Drlica & Zhao, 1997). A topoisomerase IV poderá ser o alvo preferencial das fluoroquinolonas no *S. aureus* e *Streptococci*. Tal facto indica, que o alvo preferencial para as fluoroquinolonas

varia de bactéria para bactéria. Assim, o efeito das fluoroquinolonas na proliferação celular compreende três mecanismos diferentes que levam à morte da célula bacteriana:

- Mecanismo A: comum a todas as fluoroquinolonas. Este mecanismo requer a síntese de ARN e proteínas sendo apenas eficaz contra bactérias em divisão. Para além disto, ele parece envolver o bloqueio da replicação girase - complexo quinolona no ADN.
- Mecanismo B: não necessita de ARN ou síntese proteica e pode actuar na bactéria sem que esta esteja em multiplicação. Este mecanismo pode estar correlacionado com a deslocação das subunidades da girase que vão restringir o complexo ternário.
- Mecanismo C: volta a requerer o ARN e síntese proteica, no entanto não requer divisão celular. Está relacionado com o aprisionamento dos complexos da topoisomerase IV no ADN (Walker & Dowling, 2006).

A grande desvantagem do uso das fluoroquinolonas é a potencial ocorrência de resistência existente em alguns agentes patogénicos (Walker & Dowling, 2006). A resistência às fluoroquinolonas ocorre essencialmente através de dois mecanismos principais mediados por cromossomas. Primeiro, alteração dos locais - alvo ao nível da enzima ADN girase nas topoisomerases II (Cohn et al., 2003) e ao nível das topoisomerases IV. O outro mecanismo de resistência baseia-se numa diminuição da permeabilidade da parede bacteriana, causada por modificações nas porinas (OmpF) e pela actividade das bombas de efluxo (Walker & Dowling, 2006). Esta situação reflecte-se numa diminuição da concentração efectiva de antibiótico no meio intracelular (Cohn et al., 2003). A resistência causada pela diminuição do influxo de antibiótico repercute-se numa baixa mudança de susceptibilidade e pode explicar as diferenças de potências encontradas nos derivados das fluoroquinolonas (citado por Walker & Dowling, 2006).

Na resistência mediada por cromossomas, ao contrário do que se passa com a resistência mediada por plasmídeos, as modificações ao nível da susceptibilidade surgem por mutações no ADN bacteriano. Uma vez desenvolvida a resistência, as alterações tornam-se irreversíveis e podem progredir para uma perda permanente das opções terapêuticas para a bactéria em questão. As resistências podem transmitir-se de forma vertical para todas as células - filhas da bactéria, levando à formação de grandes populações bacterianas resistentes, ao passo que a transmissão horizontal através de plasmídeos pode acabar por desaparecer se removido o antibiótico (Cohn et al., 2003).

Quando uma bactéria é resistente a uma fluorquinolona é também normalmente resistente a todas as fluoroquinolonas. Aplicando-se este princípio essencialmente aos compostos mais antigos e com níveis de resistência mais elevados (Walker & Dowling, 2006).

III. Estudo longitudinal da eficácia da Enrofloxacinina no tratamento da Infecção do Tracto Urinário complicada no cão

III.1. INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

O presente trabalho experimental foi apresentado como comunicação em painel no *European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals Congress 2011*, Sevilha, Espanha.

Com a realização deste trabalho pretendeu-se alcançar os seguintes objectivos:

- Avaliar as propriedades, efeito concentração - dependente e bactericida da enrofloxacina (Baytril ®), utilizando o dobro da dose actualmente preconizado para o tratamento de ITUs em cães, 5mg/kg SID durante 5 - 10 dias (Bayer, 2006);
- Verificar se é possível, com o dobro da dose reduzir a duração do tratamento da ITUc;
- Verificar ainda se a cura sintomatológica coincide com a cura bacteriológica.

III.2. MATERIAIS E MÉTODOS

A recolha de casos decorreu de 18 de Novembro de 2010 a 28 de Fevereiro de 2011 no Hospital Escolar da FMV-UTL, na Clínica Veterinária de Corroios e no Hospital Veterinário do Restelo.

III.2.1. Amostra populacional

Durante o período de recolha de casos foram incluídos no estudo 14 canídeos de acordo com os seguintes critérios: suspeita clínica da existência de infecção do tracto urinário com concomitantes factores predisponentes ao aparecimento de ITU_c, tais como: anomalias anatómicas congénitas ou adquiridas do tracto urinário, doença prostática, urolitíase vesical, neoplasia do tracto urinário, história de cateterismo vesical, lesões neurológicas com repercussão no tracto urinário, *diabetes mellitus*, hiperadrenocorticism, insuficiência renal crónica, corticoterapia prolongada ou outras doenças acompanhadas de imunodepressão. Foi ainda considerado critério de inclusão a inexistência de antibioterapia prévia.

III.2.2. Recolha das amostras

Aos animais incluídos no estudo foi feita uma primeira colheita de urina utilizando uma das três técnicas: cistocentese, algaliação ou colheita livre do jacto intermédio para copo esterilizado. Esta última, foi a mais adoptada sendo a que se revelou mais cómoda e melhor

aceite pelos proprietários. Na consulta onde se realizou a primeira colheita de urina, foi feito um inquérito aos proprietários (Anexo 2) que teve como objectivo caracterizar o ambiente onde o animal habitava, doenças anteriores, cirurgias ou outros procedimentos efectuados dando maior ênfase às afecções do tracto urinário (ITU, incontinência, cálculos, entre outros), bem como antibioterapia prévia e toma de medicamentos na altura do estudo.

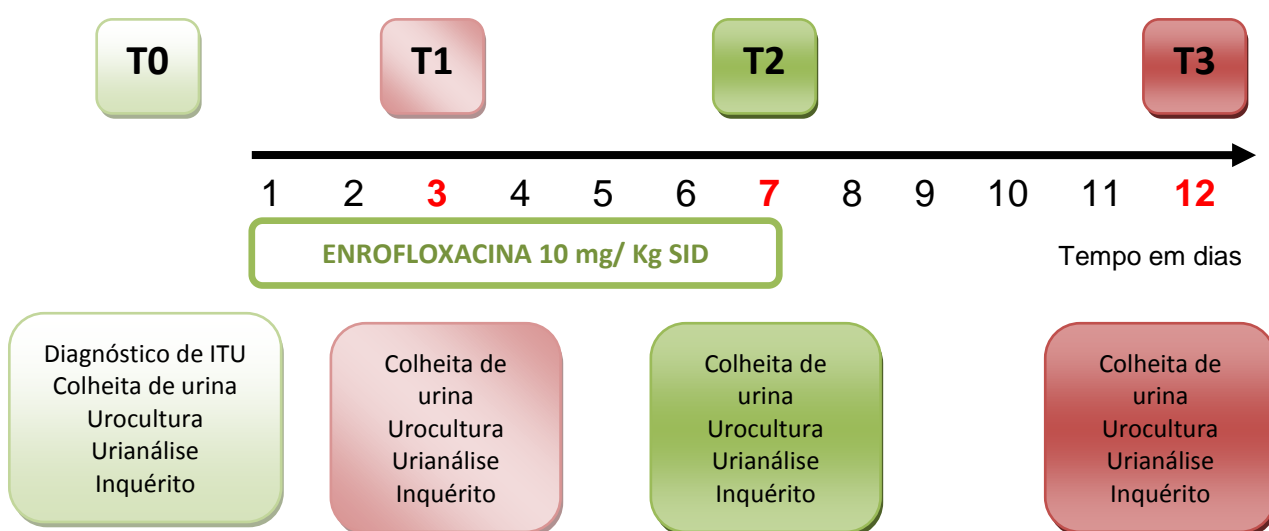
Foram realizadas urianálise e urocultura aos 14 canídeos, observando-se 7 animais com o diagnóstico de ITU negativo e 7 animais com diagnóstico de ITU positivo.

Dos 7 animais com diagnóstico de ITU positivo, 4 foram sujeitos ao cronograma definido para este estudo (Figura 5), tendo sido realizadas mais 3 colheitas de urina para urianálise e urocultura. Dois dos animais não seguiram o cronograma definido. Um pelo facto dos proprietários não terem comparecido aos momentos de T1 e T2, havendo apenas resultados referentes ao momento T3; o outro canídeo foi avaliado em quatro momentos com intervalos de uma semana. Nesta fase do estudo foi excluído um paciente pelo facto do TSA ter revelado resistência ao antibiótico testado.

Assim, foram excluídos da amostra da população inicial (n=14) os casos em que não se verificou bacteriúria (n=7) e que apresentaram resistência à enrofloxacina (n=1).

Em cada colheita foi feito um novo inquérito (Anexo 3) onde se tentou perceber se o animal ainda apresentava algum tipo de sintomatologia, se a administração do antibiótico tinha sido efectuada de forma correcta e ainda se tinha ocorrido alguma reacção adversa à toma do referido antibiótico.

Figura 5 - Cronograma descritivo do projecto “Estudo longitudinal da eficácia da Enrofloxacina no tratamento da Infecção do Tracto Urinário complicada no cão” a realizar



III.2.3. Urocultura

Após a recepção da amostra de urina a urocultura foi realizada o mais rapidamente possível. Por vezes tal não foi possível por impossibilidade dos proprietários e sempre que tal aconteceu a amostra foi colocada a temperatura de refrigeração.

O procedimento consistiu sempre numa sementeira de cada amostra à superfície de uma placa contendo meio não selectivo, agar columbia a 5% de sangue de carneiro e uma placa com meio selectivo para Gram – negativos, o agar MacConkey (McK) (bioMérieux, Lisboa, Portugal). Para a sementeira foram utilizadas ansas de 10 µl que permitiam depois fazer a contagem no caso de haver crescimento bacteriano.

As placas eram seguidamente incubadas em estufa a 37º durante 24 horas e em ambiente de aerobiose.

As contagens bacterianas foram consideradas positivas ou negativas tendo por base o método de colheita e tendo por base os critérios da Tabela 3.

Nos casos em que a colheita foi efectuada pelo método de colheita livre do jacto intermédio, foi sempre tida em conta a possibilidade da ocorrência de contaminações pela microbiota envolvente do prepúcio e vagina e nestes casos, as amostras foram analisadas com cuidado tendo em conta esse dado. Nos casos em que existiam várias bactérias diferentes e a contagem era inferior a 10^5 , associando obviamente os outros dados clínicos, foi considerada contaminação da amostra.

III.2.4. Urinálise

A técnica de análise de urina foi efectuada consoante o padrão. A realização da urinálise tipo II compreendeu as análises, física, química e exame microscópico do sedimento.

Relativamente à análise física foram então avaliados um conjunto de parâmetros como, cor, aspecto, depósito, cheiro, pH e densidade. Estes dois últimos determinados através da fita utilizada para o exame químico. O valor da densidade para além de ser determinado através da fita foi também comparado com o obtido no urodensímetro com vista a obtenção de um valor mais fidedigno.

Através do exame químico, utilizando a fita de urina, foi possível determinar alguns parâmetros: nitritos, urobilinogénio, proteínas, eritrócitos, corpos cetónicos, glucose e leucócitos.

Para o exame microscópico do sedimento a amostra foi centrifugada durante 10 minutos a 1200 rotações por minuto (eppendorf, centrifuge 5415 D) e foi possível analisar num campo de 400X a presença e contagem de leucócitos, eritrócitos, células epiteliais bem como observar nos casos em que existiam, a presença de outros elementos como bactérias, cristais, espermatozóides entre outros.

III.2 5. Identificação do agente uropatogénico

Inicialmente a identificação do agente patogénico foi feita através do reconhecimento macroscópico das colónias tendo por base a morfologia, características de crescimento em meio selectivo ou não, reconhecimento microscópico da sua morfologia com coloração Gram, prova da oxidase e prova da catalase.

Foi também utilizado uma das vezes o meio BD CLED agar, meio de cultura para a identificação de algumas bactérias uropatogénicas com base na sua morfologia e características apresentadas por estas neste meio.

Posteriormente foram utilizados painéis bioquímicos como o “API 20 E” (bioMérieux) para a identificação dos agentes patogénicos, e no caso em que as bactérias eram Gram - positivas foi utilizado um outro sistema de identificação o “BBL Crystal™ Nonfermenter ID system” (Becton, Dickinson and Company).

III.2.6. Teste de susceptibilidade aos antibióticos (TSA)

III.2.6.1 Teste de difusão em disco

Após a realização da urocultura e isolado o agente uropatogénico, foi efectuado o teste de susceptibilidade aos antibióticos pelo método de difusão em disco. Para tal, foi utilizado um meio gelose Mueller – Hinton (MHA) onde se efectuou uma sementeira à superfície tendo previamente mergulhado a zaragatoa numa suspensão bacteriana com uma turvação correspondente a 0,5 (~ 10^8 UFC/ml) da escala de McFarland. Seguidamente foram então dispostos os discos dos antibióticos (Oxoid, Basingstoke, United Kingdom) que se apresentaram nas quantidades ilustradas nas Tabelas 4, 5 e 6.

A leitura foi feita após 18 - 24 horas de incubação a 35 - 37°C.

Em todos os casos, a interpretação dos diâmetros do halo dos antibióticos foi elaborada consoante critérios descritos para a Medicina Veterinária no documento M31-A3 (CLSI, 2008). Para os antibióticos cujos critérios não constavam deste documento, foi utilizado o documento referente à Medicina Humana segundo as normas M100-S16 (CLSI, 2006). No caso da amoxicilina e cefixima a consulta foi efectuada segundo os critérios descritos no Comité de Antibiógrama da Sociedade Francesa de Microbiologia para o Antibiógrama Veterinário (Pascal et al., 2010), tendo em conta que os critérios para o referido antibiótico não constavam dos documentos já descritos acima. No caso das Enterobacteriaceae foram testados um maior número de antibióticos. Os critérios interpretativos bem como as cargas dos antibióticos utilizados encontram-se descritos para Enterobacteriaceae (Tabela 4) *Staphylococcus* spp. (Tabela 5) e para *Enterococcus* spp. (Tabela 6).

Relativamente ao antibiótico cefovecina os critérios utilizados foram os do fabricante.

Tabela 4 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de Enterobacteriaceae

Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> e <i>Proteus mirabilis</i>)									
Antibiótico	carga do disco	M31-A3 (CLSI, 2008)			M100-S16 (CLSI, 2006)			Pascal et al., 2010 (CASFM)	
		S	I	R	S	I	R	S	R
Cefovecina ¹	30 µg	≥24	21-33	≤20					
Gentamicina	10µg	≥16	13-15	≤12					
Nitrofurantoína	300 µg				≥ 17	15-16	≤14		
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	20/10 µg	≥18	14-17	≤13					
Enrofloxacina	5 µg	≥23	17-22	≤16					
Trimetoprim - sulfametoxazol	1,25/23,7 µg	≥16	11-15	≤10					
Ampicilina	10 µg	≥ 17	14-16	≤13					
Amoxicilina	25 µg							≥21	<14
Cefalotina	30 µg	≥18	15-17	≤14					
Cefuroxima	30 µg				≥23	15-22	≤14		
Ciprofloxacina	5 µg				≥21	16-20	≤15		
Tetraciclina	30 µg	≥19	15-18	≤14					
Cloranfenicol	30 µg	≥18	13-17	≤12					
Cefixima	10 µg							≥25	<22
Imipenem	10 µg	≥16	14-15	≤13					
Cefoxitina	30 µg				≥18	15-17	≤14		
Cefotaxima	30 µg				≥23	15-22	≤14		
Ceftazidima	30 µg				≥18	15-17	≤14		

¹ Os critérios interpretativos do TSA pelo método de difusão em disco relativos à cefovecina foram considerados segundo o fabricante.

Tabela 5 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de *Staphylococcus* spp.

<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> e <i>S. cohnii</i>)									
Antibiótico	carga do disco	M31-A3 (CLSI, 2008)			M100-S16 (CLSI, 2006)			Pascal et al., 2010 (CASFM)	
		S	I	R	S	I	R	S	R
Cefovecina	30 µg	≥24	21-33	≤20					
Gentamicina	10µg	≥15	13-14	≤12					
Nitrofurantoína	300 µg				≥ 17	15-16	≤14		
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	20/10 µg	≥20	-	≤19					
Enrofloxacina	5 µg	≥23	17-22	≤16					
Trimetoprim - sulfametoxazol	1,25/23,7 5 µg	≥16	11-15	≤10					
Ampicilina	10 µg	≥ 29	-	≤28					
Amoxicilina	25 µg							≥21	<14

Tabela 6 - Antibióticos utilizados, cargas dos discos e critérios interpretativos (mm) para os halos nos TSAs de *Enterococcus* spp.

<i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecalis</i>)									
Antibiótico	carga do disco	M31-A3 (CLSI, 2008)			M100-S16 (CLSI, 2006)			Pascal et al., 2010 (CASFM)	
		S	I	R	S	I	R	S	R
Cefovecina	30 µg	≥24	21-33	≤20					
Gentamicina	10µg	≥15	13-14	≤12					
Nitrofurantoína	300 µg				≥ 17	15-16	≤14		
Amoxicilina + Ácido Clavulânico	20/10 µg	≥18	14-17	≤13					
Enrofloxacina	5 µg	≥23	17-22	≤16					
Trimetoprim - sulfametoxazol	1,25/23,7 5 µg	≥16	11-15	≤10					
Ampicilina	10 µg	≥ 17	-	≤16					
Amoxicilina	25 µg							≥21	<14

III.2.6.2. Critérios interpretativos

III.2.6.2.1. Definição dos critérios segundo as normas de *Clinical Laboratory Standard Institute*

Os critérios interpretativos classificam a bactéria como sendo: resistente, intermédia ou susceptível relativamente ao antibiótico que está a ser testado.

Considera-se categoria “susceptível” (S), aquela que implica que uma infecção devido ao agente isolado, possa ser adequadamente tratada com o regime de dosagem de um agente antimicrobiano recomendado para esse tipo de infecção e espécie infectante, excepto quando indicado.

A classificação de “intermédio” (I), representa uma categoria que implica que uma infecção devido ao agente isolado, possa ser adequadamente tratada nos locais do organismo onde os fármacos estão fisiologicamente concentrados ou quando uma elevada dosagem do fármaco pode ser utilizada. Indica também, a “zona tampão” que deve prevenir pequenos incontrolláveis factores técnicos que levam a maiores discrepâncias na interpretação dos resultados.

Considera-se na categoria “resistente” (R), agentes isolados que não são inibidos pelas concentrações geralmente obtidas do agente com a posologia normal e/ou caiem no intervalo em que mecanismos específicos de resistência microbiana são prováveis e a eficácia clínica não tem sido fiável em estudos de tratamento (CLSI, 2008)

III.2.7. Análise estatística dos resultados

Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o Microsoft® Office Excell 2007 e foi efectuada análise estatística descritiva da média.

III.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

III.3.1 Caracterização epidemiológica da amostra

Na Tabela 7 encontram-se caracterizados epidemiologicamente todos os animais pertencentes à amostra inicial (n=14) no que respeita ao sexo, idade, raça e presença de ITU.

Tabela 7 - Caracterização epidemiológica da amostra inicial (n=14)

	Sexo	Idade	Raça	ITU
C1/2010	M	12	Fox terrier	negativo
C2/2010	F	5	Teckel	negativo
C3/2010	M	12	SRD	positivo
C4/2010	M	11	SRD	positivo
C5/2010	F	12	Labrador retriever	positivo
C6/2011	F	11	SRD	positivo
C7/2011	M	13	SRD	positivo
C8/2011	M	6	Labrador retriever	negativo
C9/2011	M	6	Papillon	negativo
C10/2011	M	6	Serra da estrela	negativo
C11/2011	M	10	Dálmata	negativo
C12/2011	F	8	Caniche	positivo
C13/2011	F	16	SRD	positivo
C14/2011	M	8	SRD	negativo

- DISTRIBUIÇÃO POR SEXO

Na amostra inicial (n=14) houve uma maior percentagem de machos relativamente a fêmeas 64% (n=9) e 36% (n=5) respectivamente (Gráfico 5). Nos animais positivos para ITU (n=7) a percentagem de fêmeas foi no entanto superior à dos machos 57% (n=4) e 43% (n=3) (Gráfico 6). Estes resultados vão ao encontro do descrito por Bartges (2004).

Gráfico 5 – Distribuição por sexo da amostra inicial (n=14)

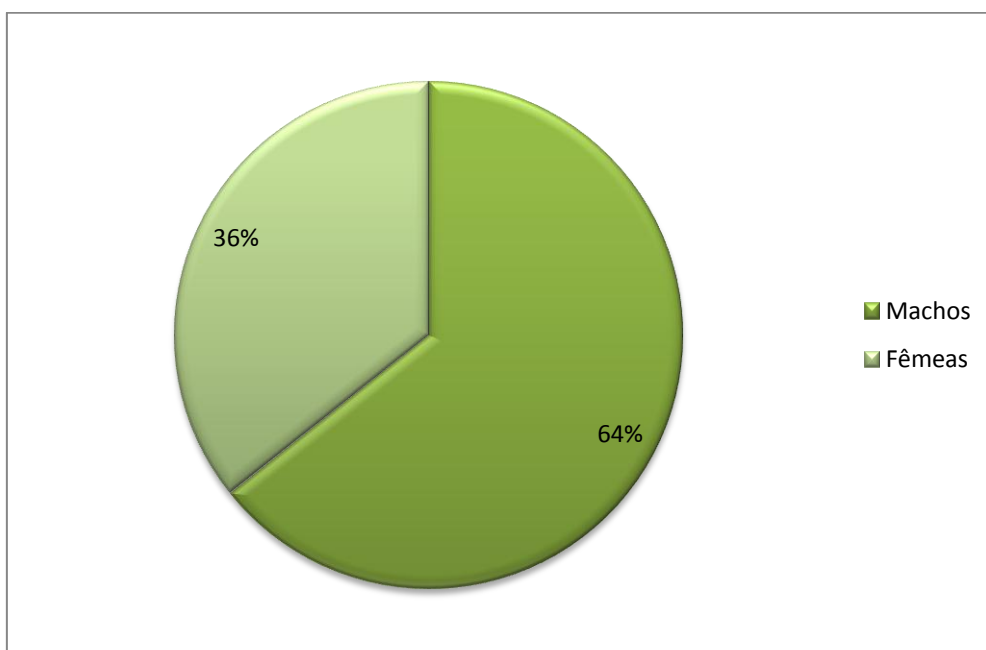
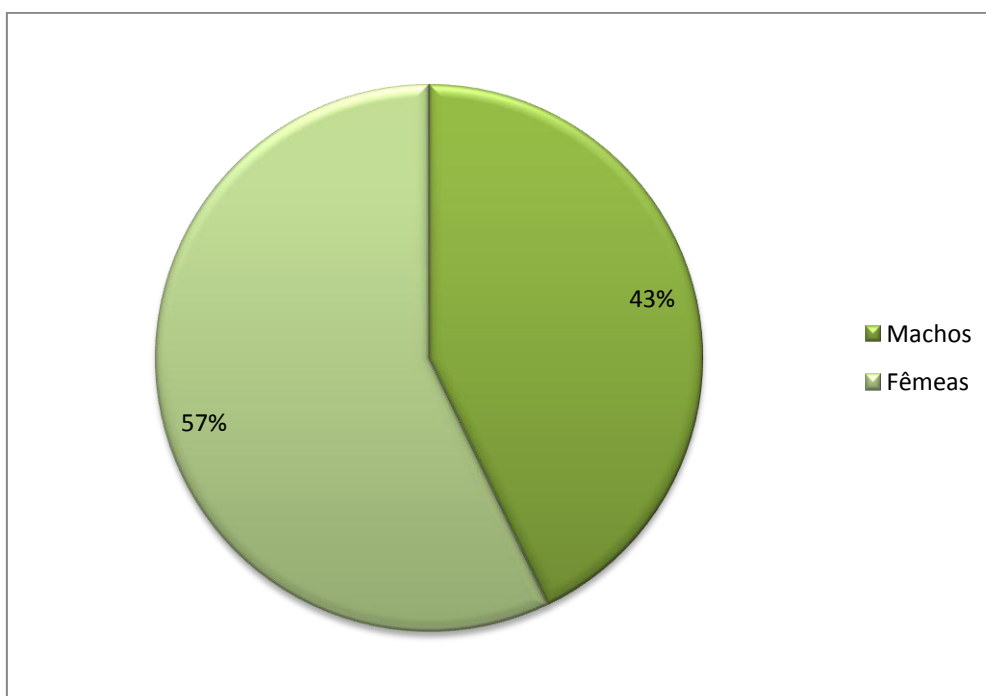


Gráfico 6 - Distribuição por sexo dos animais ITU positivos (n=7)



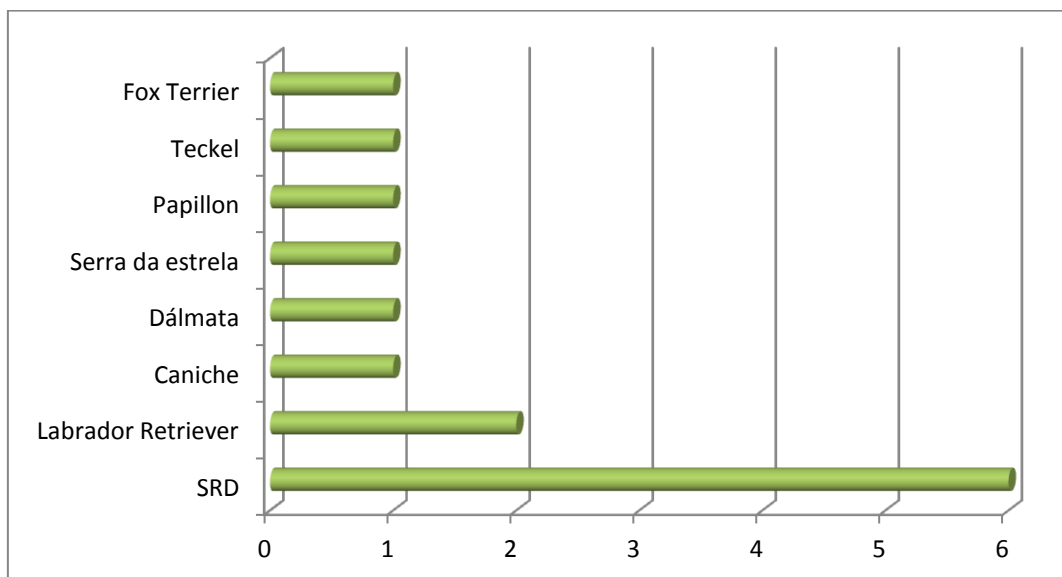
- IDADE

No grupo de animais da amostra inicial (n=14) a média de idades foi de 10 anos a variar entre os 5 e os 16 anos como se pode ver na Tabela 7. No grupo de animais ITU positivos (n=7) a média das idades foi de 12 anos a variar entre 8 e 16 anos, não se verificando diferenças no valor médio entre os sexos.

- RAÇA

As raças dos animais da amostra inicial (n=14) foram bastante variáveis. Verificou-se a existência de animais Sem Raça Determinada (SRD) (n=6), sendo a mais prevalente, seguindo-se Labrador retriever (n=2) e apenas um exemplar de Dálmata, Caniche, Serra da Estrela, Papillon, Teckel e Fox terrier. Nos animais positivos para ITU (n=7), houve uma grande prevalência de canídeos SRD (n=5), havendo também Labrador retriever (n=1) e Caniche igualmente apenas com um exemplar (n=1). Havendo assim, uma frequência de 71,4% (n=5) de canídeos SRD e 14,3% (n=1) Labrador retriever e igualmente 14,3% (n=1) da raça Caniche (Tabela 7 e Gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição das raças nos animais da amostra inicial (n=14)



III.3.2. ESTUDO LONGITUDINAL

Os resultados dos inquéritos epidemiológicos efectuados aos animais incluídos na amostra inicial (n=14) encontram-se resumidos na Tabela 8 a seguir apresentada.

Tabela 8 - Resultados dos inquéritos epidemiológicos efectuados aos animais da amostra inicial (n=14) em T0

Questões	ITU positivo (n=7)	ITU negativo (n=7)
1. Vacinado	n=5	n=6
2. Desparasitado	n=5	n=6
3. Cirurgias realizadas	Orquiectomia (n=1) Queratoplastia (n=1) Esplenectomia (n=1) Ovariohisterectomia (n=2) Destartarização (n=1)	Cistotomia (n=1) Orquiectomia (n=1)
4. Ocorrência de ITU prévia	n=3	n=2
4.1. Toma de antibiótico	enrofloxacina (n=1) AMC (n=1) AMC + enrofloxacina (n=1)	enrofloxacina (n=1) não sabe qual (n=1)
4.2. Procedimentos de diagnóstico efectuados	urina tipo II (n=3) urocultura (n=3) TSA (n=2) RX (n=2) ecografia (n=2)	urina tipo II (n=2) urocultura (n=1) ecografia (n=2)
5. Ocorrência de outra alteração do trato urinário	disúria (n=1) cristais (n=1) incontinência urinária (n=1)	cristais (n=2) cálculo (n=1) obstrução (n=1)
6. Toma de antibiótico nos últimos meses	n=3	n=2
6.1. Há quanto tempo?	2 - 3 meses (n=1) 3 semanas (n=1) 1 mês (n=1)	1 mês (n=1) 15 dias (n=1)
6.2. Qual o antibiótico?	enrofloxacina (n=1) AMC (n=1) AMC+enrofloxacina (n=1)	doxiciclina (n=1) enrofloxacina (n=1)
7. Medicação actual	condroprotectores (n=2) trilostano (n=1) S- Adenosilmetionina (n=1) benazepril (n=1)	carprofeno (n=1) tramadol (n=2) alopurinol (n=1) sucralfato (n=1) famotidina (n=1) prednisolona (n=1)

ITU – Infecção do Tracto Urinário

AMC – amoxicilina em associação com ácido clavulânico

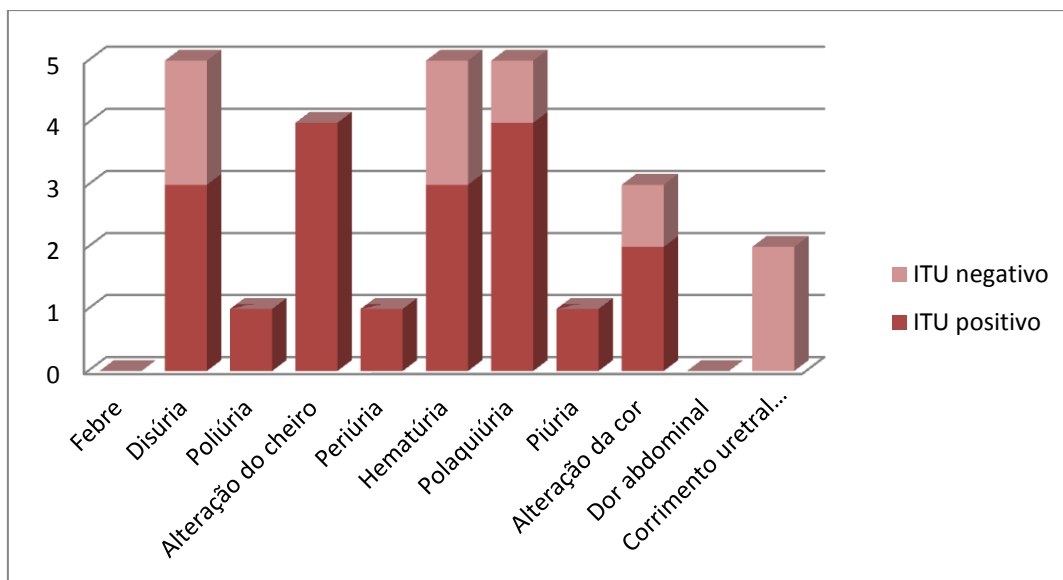
TSA – Teste de Susceptibilidade aos Antibióticos

É possível observar através da análise da Tabela 8, que 6 dos animais ITU positivos já tinham sido submetidos a cirurgias, ao passo que no grupo dos negativos apenas se observaram dois casos com história cirúrgica.

Relativamente a outras alterações do tracto urinário, nos animais ITU negativos a cristalúria aparece como a mais frequente, ao passo que nos ITU positivos a proporção distribui-se equitativamente pelas três alterações.

É de referir também que dos 7 animais ITU positivos, 3 deles realizaram antibioterapia até às 3 semanas anteriores à entrada neste estudo variando estes entre enrofloxacina, AMC ou uma combinação dos dois. Em relação à terapêutica actual não houve referência a medicação do grupo dos antibióticos.

Gráfico 8 - Sinais encontrados nos animais da amostra inicial (n=14)



O gráfico mostra que os sinais mais frequentes encontrados nos animais ITU positivos são disúria, alteração do cheiro da urina, hematúria e polaquiúria. De referir que o corrimento uretral aparece apenas nos animais ITU negativos. Segundo Féria (2001) os sinais mais frequentes numa ITU são, por ordem decrescente de frequência, a hematúria, a polaquiúria e a disúria. Uma vez que a amostra no presente estudo é de 7 animais não nos permite relacionar os resultados deste com os do estudo supracitado, sendo no entanto a polaquiúria um sinal frequente em ambos os estudos.

O diagnóstico de ITU foi efectuado tendo por base os dados laboratoriais e clínicos definidos para esta doença, os quais se encontram descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Diagnostico de ITU tendo em conta a interpretação dos dados laboratoriais e clínicos segundo Pomba (2004)

Casos	Método de colheita	Bacteriúria UFC/ml	Piúria	Quadro clínico de ITU	Bacteriúria significativa	Diagnóstico de ITU
C1/2010	livre	$1,8 \cdot 10^4$ ($< 10^5$)	> 5 (6 a 8)	ausente	negativa	negativo
C2/2010	livre	$1,6 \cdot 10^4$ ($< 10^5$)	> 5 (10 a 12)	hematúria	negativa	negativo
C3/2010	livre	$> 10^5$	> 5 (15 a 20)	alteração do cheiro disúria polaquiúria alteração da cor	positiva	ITU
C4/2010	cistocentese	$> 10^5$	> 5 (20 a 25)	alteração do cheiro piúria	positiva	ITU
C5/2010	livre	$> 10^5$	> 5 (5 a 10)	poliúria alteração do cheiro	positiva	ITU
C6/2011	livre	$> 10^5$	> 5 (5 a 7)	hematúria polaquiúria	positiva	ITU
C7/2011	livre	$> 10^5$	> 5 (7 a 10)	disúria alteração do cheiro hematúria polaquiúria alteração da cor	positiva	ITU
C8/2011	livre	0 ($< 10^5$)	< 5 (raros)	ausente	negativo	negativo
C9/2011	algaliação	0 ($< 10^3$)	> 5 (25 a 30)	disúria hematúria alteração da cor	negativo	negativo
C10/2011	algaliação	0 ($< 10^3$)	> 5 (45 a 50)	ausente	negativo	negativo
C11/2011	livre	0 ($< 10^5$)	> 5 (30 a 40)	disúria polaquiúria	negativo	negativo
C12/2011	livre	$> 10^5$	> 5 (20 a 40)	hematúria polaquiúria periúria	positiva	ITU
C13/2011	cistocentese	$> 10^5$	< 5	disúria	positiva	ITU
C14/2011	livre	0 ($< 10^5$)	> 5 (10 a 12)	ausente	negativa	negativo

ITU – Infecção do Tracto Urinário
 UFC – unidades formadoras de colónias
 ml – mililitros

Após interpretação da Tabela 9 é possível verificar que dos 14 pacientes iniciais apenas 7 apresentaram diagnóstico positivo para ITU.

De acordo com Chairman et al. (2010) classificaram-se os nossos doentes de ITU e os resultados encontram-se patentes na Tabela 10.

Tabela 10 - Classificação da ITU de acordo com a classificação aceite em Medicina Humana pela *European Association of Urology* segundo Chairman et al. (2010)

Casos	Doença associada	ITU prévia	ITU	Classificação da ITU
C3/2010	Cistite por bexiga neurogénica (Patologia osteoarticular - corticoterapia)	sim	presente	complicada recorrente
C4/2010	HBP + alteração polipóide da parede vesical (cistite crónica)	não	presente	complicada
C5/2010	Linfoma multicêntrico - bacteriúria assintomática	sim	presente	complicada recorrente
C6/2011	Pielonefrite + Carcinoma das células de transição	não	presente	complicada
C7/2011	Bacteriúria assintomática + HBP+ Abscesso intra -prostático	sim	presente	complicada recorrente
C12/2011	Litíase vesical	não	presente	complicada
C13/2011	Hiperadrenocorticismismo + bexiga neurogénica (paraplégica)	não	presente	complicada

ITU – Infecção do Tracto Urinário

HBP – hiperplasia benigna da próstata

Através da análise da Tabela 10 é possível verificar que todas as ITUs são complicadas e ainda que existem três delas recorrentes. Segundo Seguin et al. (2003) os factores predisponentes a ITUc podem assim ser classificados em: micção anormal (HBP e abscessos intra - prostáticos), defeitos anatómicos, alterações do urotélio (carcinoma das células de transição, urolitíase e alteração polipóide da parede vesical), alteração da composição da urina e imunodepressão (quimioterapia - linfoma multicêntrico, corticoterapia e hiperadrenocorticismismo).

A média das idades no grupo de animais ITU positivos (Tabela 7), 12 anos de idade vai ao encontro do descrito num estudo em que os animais mais acometidos por ITUc eram aqueles que tinham idades superiores aos 10 anos, o que se revela de certa forma lógico visto que o aumento da idade dos animais leva consequentemente a uma maior probabilidade de aparecimento de factores que predispõem à ITUc (Seguin et al., 2003).

A resposta ao tratamento dos doentes com ITUc incluídos no estudo longitudinal com enrofloxacin 10 mg/kg SID durante 7 dias encontra-se descrita na Tabela 11.

Tabela 11 - Resposta ao tratamento da ITUc com enrofloxacin (10 mg/kg SID) durante 7 dias

Casos	Doença associada	T0 – diagnóstico de ITUc	T1 - 3 dias após início de AB	T2 - 7º dia fim de AB	T3 - 5 dias após fim de AB	T3 R	Resultado - 3 semanas após T3
C3/2010	Cistite por bexiga neurogénica (Patologia osteoarticular - corticoterapia)	Positivo	Urocultura negativa Sem sinais clínicos	Urocultura negativa Sem sinais clínicos	Urocultura negativa Sem sinais clínicos		Cura clínica e bacteriológica
C4/2010	HBP + alteração polipóide da parede vesical (cistite crónica)	Positivo			Urocultura negativa Sem sinais clínicos		Cura clínica e bacteriológica
C5/2010	Linfoma multicêntrico - bacteriúria assintomática	Positivo	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (poliúria)	Urocultura negativa Sem sinais clínicos	Urocultura positiva (recidiva) Sem sinais clínicos	Urocultura positiva - passados 2 dias de T3 Sem sinais clínicos	Recorrência
C6/2011*	Carcinoma das células de transição	Positivo	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (hematúria + alteração do cheiro da urina)	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (hematúria)	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (hematúria)	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (hematúria)	Cura bacteriológica
C7/2011	Bacteriúria assintomática + HBP+ Abscesso intra -prostático	Positivo	Urocultura negativa Presença de sinais clínicos (alteração do cheiro da urina)	Urocultura positiva (superinfecção) Sem sinais clínicos	Urocultura positiva (superinfecção) Sem sinais clínicos	Urocultura positiva - passado 14 dias de T3 (superinfecção + recidiva) Sem sinais clínicos	Recorrência
C12/2011	Litíase vesical	Positivo	Urocultura negativa Sem sinais clínicos	Urocultura negativa Sem sinais clínicos	Urocultura negativa Sem sinais clínicos		Cura clínica e bacteriológica
C13/2011	Hiperadrenocorticism + bexiga neurogénica (paraplégica)	Positivo	Mudança de AB por bactéria resistente				

* Este paciente apresentava pielonefrite não seguindo o tratamento padrão, sendo avaliado semanalmente durante 4 semanas. Foi considerada cura bacteriológica na semana 1, no entanto, continuou sempre hemático. Ao fim da primeira semana de tratamento, foi feita mudança de antibiótico para ciprofloxacina 10 mg/kg SID.

HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata

AB - Antibiótico

Pela análise da Tabela 11 verifica-se que 3 dos pacientes com ITUc, submetidos ao tratamento com enrofloxacin 10 mg/kg SID durante 7 dias, apresentaram cura bacteriológica ao 3º dia de antibiótico, apresentando a partir desta altura resultados de cultura bacteriológica negativos e sem recorrência. Dois outros pacientes apresentaram resultados bacteriológicos negativos ao 3º dia de antibioterapia voltando nos tempos seguintes a ter uroculturas positivas, não se verificando alteração deste resultado com a continuidade da terapêutica. Como já foi referido, o último caso ilustrado nesta tabela apresentou no TSA resistência à enrofloxacin, tendo sido por isso excluído do estudo.

Tabela 12 - Evolução dos sinais clínicos, reacção e adesão à terapêutica dos cães com ITUc, de acordo com o resultado dos inquéritos epidemiológicos ao longo do cronograma preconizado neste estudo

Tempo		T0	T1	T2	T3
Sinais clínicos	Febre	n= 0	n=0	n=0	n=0
	Hematúria	n=3	n=1	n=1	n=1
	Disúria	n =3	n=0	n=0	n=0
	Polaquiúria	n =4	n=0	n=0	n=0
	Poliúria	n =1	n=1	n=0	n=0
	Alteração do cheiro da urina	n =4	n=2	n=0	n=0
	Periúria	n =2	n=0	n=0	n=0
	Piúria	n =1	n=0	n=0	n=0
	Alteração da cor da urina	n = 2	n=0	n=0	n=0
	Dor abdominal	n=0	n=0	n=0	n=0
	Corrimento uretral	n=0	n=1	n=0	n=0
Reacção adversa		-	náusea (n=1) vómito (n=1)	vómito (n=1); náusea (n=1)	vómito (n=1)
Compliance*		sim	sim	sim	sim

* Adesão ou cumprimento pelo dono, da prescrição do médico veterinário para o seu animal de companhia.

A análise da Tabela 12 revela que no T1 os sinais já são muito menos frequentes que em T0, ficando praticamente inexistentes em T2 e T3. É de referir, que ao 3º dia de antibioterapia a diminuição dos sinais clínicos é coincidente com o resultado negativo da urocultura.

Existiram algumas reacções adversas à toma do antibiótico que se manifestaram sob a forma de náusea e vômito, o que vai ao encontro do referido na bibliografia pois, segundo Walker e Dowling (2006) as fluoroquinolonas podem apresentar efeitos secundários mínimos normalmente associados a distúrbios gastrointestinais como vômito, náusea e diarreia.

De referir ainda, que em todos os casos se verificou uma correcta administração do antibiótico por parte dos donos, no que respeita à dose administrada bem como à frequência.

III.3.3. Caracterização individual de cada paciente (ITUc positivos)

- **Paciente C3/2010**

Foi feita colheita de urina em T0 tendo esta sido submetida a urianálise e urocultura.

A urina tipo II revelou alterações compatíveis com presença de ITU nomeadamente a nível da análise microscópica do sedimento, onde foi identificada leucocitúria de 15 a 20 leucócitos/campo num campo de 400x e bacteriúria com quantificação de cocos e bacilos +++ (Anexo 5).

A urocultura teve resultado positivo com um crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml, quer no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro quer no meio MacConkey (Anexo 5).

A identificação do agente patogénico revelou a presença de *Staphylococcus cohnii*, o qual se encontra entre as espécies de *Staphylococcus* menos comuns (1,94%) isolados do pús, urina e sangue em humanos (Shrikhande, Thakar, Pathak & Saoji, 1996). Segundo Orrett e Shurland (1998) este agente é uma das seis espécies de *Staphylococcus* responsáveis pela maioria das ITUs em humanos independentemente do género acometido dentro do grupo dos coagulase - negativos. Não foi possível encontrar em Medicina Veterinária bibliografia que apontasse esta espécie como agente etiológico de ITU.

Dado que a urocultura teve resultado positivo foi então realizado TSA, pelo método de difusão em disco cujos resultados se encontram na Tabela 13.

Tabela 13 - Resultados do TSA para *Staphylococcus cohnii* pelo método de difusão em disco do Paciente C3/2010 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ²	≥ 24	21-33	≤ 20	26	S
Gentamicina ³	≥ 16	13-15	≤ 12	18	S
Nitrofurantoína ⁴	≥ 17	15-16	≤ 14	20	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ³	≥ 18	14-17	≤ 13	21	S
Enrofloxacina ³	≥ 23	17-22	≤ 16	26	S
Trimetropim- Sulfametoxazol ³	≥ 16	11-15	≤ 10	26	S
Ampicilina ³	≥ 17	-	≤ 16	18	S

²Critérios interpretativos consoante o fabricante

³Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

⁴Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Como é possível observar pela análise da Tabela 13, o agente uropatogénico não apresenta resistência a qualquer antibiótico testado, incluindo a enrofloxacina, permitindo a continuidade deste paciente no estudo.

A resposta ao tratamento pode ser observada na Tabela 11. Os dados relativos à urianálise e urocultura para os diferentes tempos constam no Anexo 5.

Segundo a análise da Tabela 10 e recorrendo à história clínica do animal em questão (Anexo 4), é possível referir que se trata de uma ITU complicada e recorrente. Este animal apresenta, devido a patologia osteoarticular no terço posterior do corpo, uma cistite por bexiga neurogénica. Segundo Bubenik et al. (2007) a disfunção neurológica da bexiga representa um dos factores de risco para o aparecimento de ITU. Cães que não conseguem urinar voluntariamente necessitam de assistência para o fazer, o que aliado à urina residual predispõe ao aparecimento de ITU (Stiffler et al., 2006).

Associado a esta situação, este canídeo encontrava-se no momento do estudo em tratamento com corticoesteróides o que segundo Seguin et al. (2003) leva a uma maior diluição urinária e diminuição da resposta inflamatória à infecção.

Um dos factores que sugerem uma ITUc é a presença de uropatia obstrutiva de qualquer etiologia incluindo a bexiga neurogénica (Chairman et al., 2010).

Não foi possível classificar esta ITUc recorrente em recidiva ou reinfeção visto não ter sido disponibilizada informação relativamente ao agente etiológico do primeiro episódio de ITU.

- **Paciente C4/2010**

Foi feita colheita de urina em T0 tendo esta sido submetida a urianálise e urocultura.

A urina tipo II revelou alterações compatíveis com presença de ITU nomeadamente a nível da análise microscópica do sedimento, em que foi identificada leucocitúria de 20 a 25 leucócitos/campo num campo de 400x e bacteriúria com uma quantificação de bacilos +++ (Anexo 6).

A urocultura teve também resultado positivo com um crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml, quer no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro quer no meio MacConkey (Anexo 6).

A realização da galeria bioquímica para a identificação do agente patogénico revelou a presença de *E. coli*, descrito como o agente etiológico mais comum nas ITUs (Drazenovich, Ling & Foley, 2004; Pomba et al., 2009; Ware, 2006; Ball et al., 2009).

Dado que a urocultura teve resultado positivo foi então realizado TSA, pelo método de difusão em disco e os resultados encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C4/2010 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ⁵	≥ 24	21-33	≤ 20	34	S
Gentamicina ⁶	≥ 16	13-15	≤ 12	18	S
Nitrofurantoína ⁷	≥ 17	15-16	≤ 14	22	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ⁶	≥ 18	14-17	≤ 13	28	S
Enrofloxacin ⁶	≥ 23	17-22	≤ 16	32	S
Trimetropim- Sulfametoxazol ⁶	≥ 16	11-15	≤ 10	28	S
Ampicilina ⁶	≥ 17	-	≤ 16	26	S

⁵Critérios interpretativos consoante o fabricante

⁶Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

⁷Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

A análise da Tabela 14 revela mais uma vez que o agente uropatogénico não apresenta resistência a qualquer antibiótico testado, incluindo a enrofloxacin o que garantiu a permanência do paciente no estudo.

A resposta ao tratamento pode ser observada na Tabela 11. Os dados relativos à urianálise e urocultura para os diferentes tempos constam no Anexo 6.

Segundo a análise da Tabela 10 e recorrendo à história pregressa do animal em questão (Anexo 4) é possível referir que se trata de uma ITU complicada.

Este animal apresenta alterações ecográficas compatíveis com alteração polipóide da parede da bexiga bem como quistos prostáticos (Anexo 4: Figuras 6 e 7).

Os quistos prostáticos revelam-se o segundo tipo de afecção da próstata mais comum em machos inteiros estando alguns deles (26%), segundo um estudo efectuado, relacionados com sinais do tracto urinário inferior (Krawiec & Heflin, 1992).

O referido paciente apresenta dois factores predisponentes ao aparecimento de ITUc incluídos nas classes micção anormal e alteração do urotélio, tendo em conta a classificação de Seguin et al. (2003). Não se conhece história anterior de outras alterações do trato urinário.

Segundo Chaiman et al. (2010) a uropatia obstrutiva da bexiga representa um dos factores predisponentes ao aparecimento de ITUc. Neste caso a alteração polipóide representa esta condição. Segundo Pressler e Bartges (2010) a cistite polipóide é uma infecção bacteriana crónica da bexiga cujo tratamento deverá ser o de uma ITUc.

- **Paciente C5/2010**

Foi feita colheita de urina em T0 tendo esta sido submetida a urianálise e urocultura.

A urina tipo II revelou alterações compatíveis com presença de ITU nomeadamente a nível da análise microscópica do sedimento, em que foi identificada leucocitúria de 5 a 10 leucócitos/campo num campo de 400x e bacteriúria com quantificação de coco bacilos ++ (Anexo 7).

A urocultura teve também resultado positivo com um crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml, quer no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro quer no meio MacConkey (Anexo 7).

O agente etiológico identificado foi mais uma vez a *E.coli*.

Dado que a urocultura teve resultado positivo foi realizado TSA, pelo método de difusão em disco cujos resultados se encontram na Tabela 15. Neste paciente o número de antibióticos utilizados diferem daqueles que foram testados nos restantes pacientes.

Tabela 15 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ⁶	≥ 24	21-33	≤ 20	26	S
Gentamicina ⁷	≥ 16	13-15	≤ 12	20	S
Nitrofurantoína ⁸	≥ 17	15-16	≤ 14	21	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ⁷	≥ 18	14-17	≤ 13	20	S
Enrofloxacin ⁷	≥ 23	17-22	≤ 16	26	S
Trimetopim-Sulfametoxazol ⁷	≥ 16	11-15	≤ 10	18	S
Ciprofloxacina ⁸	≥21	16-20	≤15	23	S
Cefuroxima ⁸	≥23	15-22	≤14	16	I
Cefalotina ⁷	≥18	15-17	≤14	12	R

⁶Critérios interpretativos consoante o fabricante

⁷Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

⁸Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Através da análise da Tabela 15, verifica-se que a resistência bacteriana aparece apenas em relação à cefalosporina de 1ª geração, cefalotina o que já tem sido descrito em outros estudos nomeadamente no que diz respeito à *Escherichia coli* recorrente (Ball et al., 2008). Os resultados encontrados neste estudo aplicam-se ao referido caso visto que se trata também de uma ITUc recorrente (Tabela 10). Apesar deste facto, a bactéria revelou-se sensível à enrofloxacin e como tal, estava garantida assim a continuidade deste paciente no presente estudo.

A resposta ao tratamento pode ser observada na Tabela 11. Os dados relativos à urianálise e urocultura para os diferentes tempos constam no Anexo 7.

Ao T3 a urocultura de controlo revelou resultado positivo pela mesma bactéria (*E. coli*). Este facto traduz a ocorrência de uma recidiva pois segundo Ware (2006), as recidivas ocorrem várias semanas após término do tratamento e pelo mesmo agente bacteriano. O paciente estava no entanto assintomático (Tabela 11). Assim, foram realizados dois TSA, o primeiro em T3 (Tabela 16) após resultado positivo e o segundo passados 2 dias (Tabela 17).

Tabela 16 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T3

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ⁹	≥ 24	21-33	≤ 20	28	S
Gentamicina ¹⁰	≥ 16	13-15	≤ 12	20	S
Nitrofurantoína ¹¹	≥ 17	15-16	≤ 14	22	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ¹⁰	≥ 18	14-17	≤ 13	24	S
Enrofloxacin ¹⁰	≥ 23	17-22	≤ 16	30	S
Trimetropim-Sulfametoxazol ¹⁰	≥ 16	11-15	≤ 10	26	S
Ampicilina ¹⁰	≥ 17	-	≤ 16	16	R

⁹Critérios interpretativos consoante o fabricante

¹⁰Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

¹¹Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Tabela 17 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C5/2010 no T3 (repetição)

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ¹²	≥ 24	21-33	≤ 20	34	S
Gentamicina ¹³	≥ 16	13-15	≤ 12	18	S
Nitrofurantoína ¹⁴	≥ 17	15-16	≤ 14	22	I
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ¹³	≥ 18	14-17	≤ 13	28	S
Enrofloxacin ¹³	≥ 23	17-22	≤ 16	32	S
Trimetropim- Sulfametoxazol ¹³	≥ 16	11-15	≤ 10	28	S
Ciprofloxacina ¹⁴	≥21	16-20	≤15		S
Amoxicilina ¹⁵	≥21	-	≤14		S
Cefalotina ¹³	≥18	15-17	≤14	26	R
Tetraciclina ¹³	≥19	15-18	≤14		I
Cloranfenicol ¹³	≥18	13-17	≤12		S
Cefixima ¹⁵	≥25	-	<22		S
Imipenem ¹³	≥16	14-15	≤13		S
Cefoxitina ¹⁴	≥18	15-17	≤14		I
Cefotaxima ¹⁴	≥23	15-22	≤14		S
Ceftazidima ¹⁴	≥18	15-17	≤14		S

¹²Critérios interpretativos consoante o fabricante

¹³Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

¹⁴Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

¹⁵ Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento do Comité do Antibiograma da Sociedade Francesa de Microbiologia (Pacal *et al.*, 2010)

Como se pode verificar pela análise da Tabela 17, o número de antibióticos testados foi maior, no entanto mantêm-se a resistência inicial à cefalotina e revela também resistência a um β – lactâmico, a ampicilina (Tabela 16). Também a resistência a este antibiótico já tinha sido descrita em outros estudos (Ball *et al.*, 2008).

Este paciente manteve-se em bacteriúria assintomática, tendo sido eutanasiado sem ter sido feita qualquer outra terapêutica. A bacteriúria assintomática caracteriza-se pela presença de uma quantidade significativa de bactérias na urina no entanto, o paciente não revela qualquer sinal clínico de ITU (Colgan *et al.*, 2006). A bactéria mais frequentemente isolada

de indivíduos com bacteriúria assintomática em Medicina Humana é a *E. coli* (Colgan et al., 2006) o que vai ao encontro deste caso específico em Medicina Veterinária.

Uma vez que o resultado do TSA revelou sensibilidade à enrofloxacina, seria de prever o sucesso do tratamento com este antibiótico. No entanto, este paciente tinha história de linfoma multicêntrico associado a tratamento quimioterápico (Anexo 4). Tal como refere Seguin et al. (2003), animais submetidos a este tratamento têm o sistema imunitário comprometido e apresentam alterações na composição urinária, o que pode levar ao aparecimento de ITUs recorrentes. O linfoma multicêntrico e a quimioterapia pertencem aos grupos de factores predisponentes para a ocorrência de ITUc, nomeadamente ao subgrupo de pacientes em que os factores predisponentes não podem ou não são removidos satisfatoriamente durante a terapêutica (Chairman et al., 2010).

A estratégia para o tratamento de ITUs recorrentes passa não só pela antibioterapia mas também pela remoção ou maneio apropriado dos factores que predispõe à ITUc (Seguin et al., 2003). A impossibilidade de remoção destes factores está provavelmente na base do insucesso deste tratamento.

- **Paciente C6/2011**

No T0 deste paciente a urina tipo II revelou alterações menos compatíveis com presença de ITU relativamente aos pacientes descritos anteriormente. Apresentou, discreta leucocitúria de 5 a 7 leucócitos/campo num campo de 400x mas com uma hematúria muito marcada, quer microscópica >300 eritrócitos/campo de 400X quer macroscopicamente que aliás se manteve durante todo o processo (Anexo 8). De referir ainda a presença de proteinúria de 300 mg/dl.

A urocultura teve também resultado positivo com um crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml quer no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro, quer no meio MacConkey (Anexo 8).

Tendo por base o resultado da ecografia compatível com uma possível pielonefrite (Anexo 4), neste paciente o cronograma realizado foi diferente, sendo as colheitas efectuadas semanalmente (Tabela 11). O tratamento efectuado passou então a enrofloxacina 10mg/kg SID durante 3 semanas. Na pielonefrite o tratamento antibiótico deverá ser alargado a 4 a 6 semanas visto que a penetração dos antibióticos no rim é normalmente mais lenta do que na urina o que vai condicionar o sucesso do tratamento (Pressler & Bartges, 2010).

A realização da galeria bioquímica para a identificação do agente patogénico revelou a presença de *E. coli*, descrito como o agente etiológico mais comum nas ITUs (Drazenovich et al., 2004; Pomba et al., 2009; Ware, 2006; Ball et al., 2009).

Dado que a urocultura teve resultado positivo foi então realizado TSA, pelo método de difusão em disco cujos resultados se encontram na Tabela 18.

Tabela 18 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C6/2011 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ¹⁶	≥ 24	21-33	≤ 20	28	S
Gentamicina ¹⁷	≥ 16	13-15	≤ 12	23	S
Nitrofurantoína ¹⁸	≥ 17	15-16	≤ 14	20	S
Amoxicilina + Ácido clavulânico ¹⁷	≥ 18	14-17	≤ 13	20	S
Enrofloxacin ¹⁷	≥ 23	17-22	≤ 16	34	S
Trimetropim-Sulfametoxazol ¹⁷	≥ 16	11-15	≤ 10	30	S
Ampicilina ¹⁷	≥ 17	-	≤ 16	13	R

¹⁶Critérios interpretativos consoante o fabricante

¹⁷Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

¹⁸Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Como se pode observar pela análise da Tabela 18, a resistência bacteriana é referente apenas ao β – lactâmico, ampicilina não havendo resistência a mais nenhum antibiótico testado, inclusivamente à enrofloxacin, podendo assim ser continuado o tratamento.

A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11. Como se pode verificar, foi efectuada mudança de antibiótico ao fim da primeira semana para ciprofloxacina, tal facto ocorreu por razões meramente económicas. No entanto, não houve mudança significativa em termos terapêuticos visto que a enrofloxacin e a ciprofloxacina são estruturalmente muito similares, sendo aproximadamente 24 % da dose de enrofloxacin metabolizada em ciprofloxacina. A enrofloxacin é utilizada em Medicina Veterinária ao passo que a ciprofloxacina é o composto utilizado em Medicina Humana (Dowling, 1996).

Apesar de ao longo de todo o tratamento todas as uroculturas terem sido sucessivamente negativas, o que indica o sucesso da antibioterapia, o facto é que a hematúria muito significativa manteve-se ao longo de todo o processo (Tabela 11 e Anexo 8).

Este animal apresentava como doença concomitante um carcinoma das células de transição da bexiga (CCT) (Anexo 4) que segundo Mutsaers, Widmer e Knapp (2003) apresenta como principais sinais clínicos, entre outros, a hematúria, a polaquiúria e a perda de peso, todos

eles apresentados pelo paciente em questão (Tabela 9 e Anexo 4). Segundo a classificação de Chairman et al. (2010) a neoplasia associada a uropatia obstrutiva da bexiga é um factor predisponente para ITUc.

O carcinoma das células de transição da bexiga representa uma das alterações do urotélio responsáveis pelo aparecimento de ITUc (Seguin et al., 2003).

É importante referir ainda que este animal tem 11 anos de idade, sendo esta a média de idade típica de diagnóstico de CCT encontrada num estudo com 102 cães (Mutsaers et al., 2003).

Este animal não tem história de outras ITUs prévias nem de outra alteração do tracto urinário.

Até a altura de escrita desta dissertação o paciente não voltou à consulta de seguimento.

- **Paciente C7/2011**

Em T0 as alterações mais significativas foram ao nível do exame microscópico do sedimento, com hematúria de 50 a 100 eritrócitos/campo de 400X e ao nível do exame químico que revelou proteinúria de 300 mg/dl (Anexo 9).

A urocultura apresentou crescimento bacteriano superior a 10^5 UFC/ml, quer no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro quer no meio MacConkey (Anexo 9).

A identificação do agente patogénico revelou a presença de *Proteus mirabilis*, considerado como o segundo agente etiológico mais comum nas ITUs no cão (Pomba, 2009).

Tendo em conta o resultado positivo da urocultura foi então realizado TSA, pelo método de difusão em disco cujos resultados se encontram na Tabela 19.

Tabela 19 - Resultados do TSA para *Proteus mirabilis* pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ¹⁹	≥ 24	21-33	≤ 20	32	S
Gentamicina ¹⁹	≥ 16	13-15	≤ 12	24	S
Nitrofurantoína ²⁰	≥ 17	15-16	≤ 14	16	I
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ²⁰	≥ 18	14-17	≤ 13	30	S
Enrofloxacin ²⁰	≥ 23	17-22	≤ 16	32	S
Trimetropim-Sulfametoxazol ²⁰	≥ 16	11-15	≤ 10	32	S
Ampicilina ²⁰	≥ 17	-	≤ 16	28	S

¹⁹Critérios interpretativos consoante o fabricante

²⁰Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

²¹Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Pela análise do Tabela 19, é possível verificar que não existe resistência bacteriana a nenhum dos antibióticos testados e por isso o tratamento com enrofloxacin pode manter-se bem como a permanência do paciente no estudo.

A resposta ao tratamento pode ser observada na Tabela 11. Os dados relativos à urianálise e urocultura para os diferentes tempos constam no Anexo 9.

Ao T2 a urocultura de controlo revelou resultado positivo, sendo isolada uma nova bactéria, *E. coli*. Este caso representa uma superinfecção visto que a nova bactéria isolada é diferente da inicial surgindo durante a antibioterapia (Pressler & Bartges, 2010).

O paciente encontrava-se assintomático.

O TSA só iria ser realizado em T3 como mostra a Tabela 20.

Tabela 20 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T3

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ²²	≥ 24	21-33	≤ 20	34	S
Gentamicina ²³	≥ 16	13-15	≤ 12	18	S
Nitrofurantoína ²⁴	≥ 17	15-16	≤ 14	22	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ²³	≥ 18	14-17	≤ 13	28	R
Enrofloxacina ²³	≥ 23	17-22	≤ 16	32	R
Trimetropim- Sulfametoxazol ²³	≥ 16	11-15	≤ 10	28	S
Ampicilina ²³	≥ 17	-	≤ 16	26	S

²²Critérios interpretativos consoante o fabricante

²³Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

²⁴Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

A nova estirpe bacteriana *E. coli* apresenta agora resistência à enrofloxacina, como mostra a Tabela 20. A resistência às fluoroquinolonas tem sido demonstrada em vários estudos (Drago, Nicola, Mattina & De Vecchi, 2010) e especificamente em bactérias isoladas do tracto urinário (Cohn et al., 2003).

A resistência específica da *E. coli* isolada de cães com ITU à enrofloxacina, foi descrita num estudo de Cooke et al. (2002). A bactéria apresenta também resistência ao inibidor das β -lactamases.

O animal mantém-se assintomático (Tabela 11).

Passados 14 dias de T3, foi feita nova colheita de urina e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram no Anexo 9. A urianálise revelou de novo alterações compatíveis com ITU nomeadamente no que diz respeito ao exame microscópico do sedimento, com leucocitúria de 50 a 100 leucócitos/campo de 400X e células epiteliais 50 a 100 por campo de 400 X. O exame químico revelou severa proteinúria >2000mg/dl.

A urocultura revelou-se positiva nos meios semeados, apresentando crescimento de dois tipos de colónias bacterianas (Anexo 9).

As técnicas de identificação permitiram caracterizar dois tipos de bactérias, *E. coli* e *Proteus mirabilis*. Neste momento dá-se o aparecimento de uma recidiva, já que a bactéria *Proteus mirabilis* tinha sido responsável pela ITU inicial (Ware, 2006).

Foi então realizado TSA para as duas estirpes bacterianas cujos resultados se encontram descritos na Tabela 21.

Tabela 21 - Resultados do TSA para *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* pelo método de difusão em disco do Paciente C7/2011 no T3 (repetição)

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			<i>E. coli</i>		<i>Proteus mirabilis</i>	
	Sensível	Intermédio	Resistente	Halo (mm)	Resultado	Halo (mm)	Resultado
Cefovecina ²⁵	≥ 24	21-33	≤ 20	26	S	34	S
Gentamicina ²⁶	≥ 16	13-15	≤ 12	16	S	24	S
Nitrofurantoína ²⁷	≥ 17	15-16	≤ 14	24	S	14	R
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ²⁶	≥ 18	14-17	≤ 13	12	R	30	S
Enrofloxacin ²⁶	≥ 23	17-22	≤ 16	0	R	30	S
Trimetropim- Sulfametoxazol ²⁶	≥ 16	11-15	≤ 10	32	S	30	S
Ampicilina ²⁶	≥ 17	-	≤ 16	0	R	26	S

²⁵Critérios interpretativos consoante o fabricante

²⁶Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

²⁷Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

A análise da Tabela 21, mostra que a *E. coli* apresenta resistências às fluoroquinolonas (enrofloxacin), inibidor das β – lactamases (ácido clavulânico) e β – lactâmicos (ampicilina). A resistência bacteriana a vários antibióticos e especificamente aos β -lactâmicos é característica de bactérias que estão na etiologia de superinfecções, como descrevem Pressler e Bartges (2010).

A bactéria *Proteus mirabilis* desenvolveu resistência à ampicilina após o tratamento com enrofloxacin, o que pode ser explicado porque segundo Kaneene et al. (2008) a exposição de bactérias a um antimicrobiano não implica que esse mesmo antimicrobiano tenha influência directa no desenvolvimento de resistências, mas vai criar uma pressão selectiva muito forte que potencia o aparecimento de bactérias resistentes a diferentes antimicrobianos.

A ITUc é recorrente visto que este animal apresenta história de ITU prévia (Tabela 10).

A presença de HBP e abscessos prostáticos (Anexo 4), permitem caracterizar esta ITU como ITUc tendo em conta os critérios de Medicina Humana (Chairman et al., 2010) e Medicina Veterinária (Seguin et al., 2003).

Este animal apresentou durante o presente estudo a ocorrência de uma superinfecção e posteriormente de uma recidiva. Seria importante investigar quais as causas que estiveram subjacentes ao insucesso terapêutico que conduziu ao episódio recidivante (Pressler &

Bartges, 2010). Além disso, este animal apesar de permanecer em bacteriúria assintomática continua com ITUc que terá que ser resolvida. O tratamento terá que ser efectuado recorrendo ao uso de dois antibióticos e deverão realizar-se exames complementares para tentar perceber se há alguma alteração a nível do sistema imunitário (Pressler & Bartges, 2010).

A recorrência desta infecção, estará assim provavelmente relacionada com a doença prostática que se não resolvida impede também a resolução da ITU. Deu-se provavelmente o sequestro da bactéria ao nível dos abscessos prostáticos, impedindo assim a penetração do antibiótico o que conduziu ao insucesso terapêutico.

Até ao momento o animal não voltou a fazer qualquer terapêutica para a ITUc.

- **Paciente C12/2011**

O diagnóstico de ITU no T0 baseou-se para além dos sinais clínicos apresentados (Tabela 9), em alterações verificadas na urianálise nomeadamente ao nível do exame microscópico do sedimento, que revelou leucocitúria de 20 a 40 leucócitos/campo de 400X e bacteriúria por flora mista +++. Foi possível também observar a presença de cristalúria significativa (++) de oxalato de cálcio (Anexo 10).

A urocultura foi positiva revelando crescimento bacteriano apenas no meio Columbia com 5% de sangue de carneiro (Anexo 10).

O paciente inicia, para além do tratamento preconizado neste estudo, enrofloxacin 10 mg/kg SID durante 7 dias, uma dieta urinária para dissolução dos cálculos de oxalato de cálcio.

A identificação do agente patogénico revelou a presença de *Enterococcus faecalis*, descrito como um dos agentes etiológicos da ITU numa percentagem de 6 % (Pomba, 2009) ou 8% segundo Ware, (2006). Os *Enterococcus* são agentes etiológicos incomuns nas ITUs não complicadas, aparecendo normalmente como agentes oportunistas nas ITUs complicadas (Dowling, 1996).

Foi realizado o TSA cujos resultados se encontram descritos na Tabela 22.

Tabela 22 - Resultados do TSA para *Enterococcus faecalis* pelo método de difusão em disco do Paciente C12/2011 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ²⁸	≥ 24	21-33	≤ 20	0	R
Gentamicina ²⁹	≥ 16	13-15	≤ 12	0	R
Nitrofurantoína ³⁰	≥ 17	15-16	≤ 14	31	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ²⁹	≥ 18	14-17	≤ 13	36	S
Enrofloxacina ²⁹	≥ 23	17-22	≤ 16	26	S
Trimetropim- Sulfametoxazol ²⁹	≥ 16	11-15	≤ 10	32	S
Ampicilina ²⁹	≥ 17	-	≤ 16	32	S

²⁸Critérios interpretativos consoante o fabricante

²⁹Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

³⁰Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Através da análise da Tabela 22, verifica-se que a bactéria apresenta resistência a uma cefalosporina de 3ª geração, a cefovecina e a um aminoglicosídeo, gentamicina. Este último tipo de resistência foi já descrito por Ball et al. (2008).

A bactéria não apresentava resistência à enrofloxacina, o que permitiu a permanência do paciente no estudo. A resposta ao tratamento, bem como os resultados da urianálise e urocultura nas várias colheitas encontram-se ilustrados respectivamente, na Tabela 11 e Anexo 10. Segundo a classificação de Chairman et al. (2010) a ITU é complicada apresentando litíase vesical como factor predisponente, no entanto não recorrente visto que o paciente não tem história de ITU prévia nem de qualquer outra alteração do tracto urinário. A sensibilidade da bactéria à enrofloxacina associada à iniciação da dieta urinária foram cruciais para o sucesso deste caso, já que resolvendo o factor predisponente a probabilidade de sucesso terapêutico é muito maior no caso das ITUs complicadas, como já referido anteriormente.

• **Paciente C13/2011**

Na primeira colheita em T0 a urianálise revelou alterações compatíveis com ITU nomeadamente a nível do exame microscópico do sedimento, em que se observou bacteriúria com cocos +++ (Anexo 11).

A urocultura revelou-se positiva apenas num dos meios de cultura utilizados, agar Columbia com 5 % de sangue de carneiro (Anexo 11).

O agente identificado foi o *Staphylococcus aureus* apontado juntamente com *Staphylococcus intermedius* como os principais *Staphylococcus* spp. envolvidos na etiologia da ITU no cão (Penna et al., 2010).

Dado que a urocultura foi positiva realizou-se o TSA, pelo método de difusão em disco cujos resultados se encontram descritos na Tabela 23.

Tabela 23 - Resultados do TSA para *Staphylococcus aureus* pelo método de difusão em disco do Paciente C13/2011 no T0

Antibióticos	Critérios interpretativos (mm)			Halo (mm)	Resultado
	Sensível	Intermédio	Resistente		
Cefovecina ³¹	≥ 24	21-33	≤ 20	15	R
Gentamicina ³²	≥ 16	13-15	≤ 12	25	S
Nitrofurantoína ³³	≥ 17	15-16	≤ 14	26	S
Amoxicilina+ Ácido clavulânico ³²	≥ 18	14-17	≤ 13	25	S
Enrofloxacin ³²	≥ 23	17-22	≤ 16	0	R
Trimetropim- Sulfametoxazol ³²	≥ 16	11-15	≤ 10	35	S
Ampicilina ³²	≥ 17	-	≤ 16	14	R

³¹Critérios interpretativos consoante o fabricante

³²Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M31-A3 (CLSI, 2008)

³³Critérios interpretativos consoante as normas constantes no documento M100-S16 (CLSI, 2006)

Ao analisar a Tabela 23, conclui-se que a bactéria em questão representa uma bactéria multi-resistente devido ao facto de apresentar resistência a três classes de antibióticos diferentes (Tenover, 2006). Este *Staphylococcus aureus* é um *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), cujo seu isolamento da urina de cães já foi reportado em outros estudos (Penna et al., 2010), sendo esta a primeira descrição feita em Portugal.

O primeiro mecanismo de resistência do MRSA foi a produção de β – lactamases, o que confere resistência aos β – lactâmicos, tendo se desenvolvido depois outro tipo de resistências (Gardam, 2000). A resistência aos β – lactâmicos está demonstrada neste caso através da resistência à ampicilina e cefovecina.

A resistência demonstrada à enrofloxacin levou à exclusão deste paciente do presente estudo, tendo sido de imediato alterada a sua terapêutica para a associação sulfametoxazol - trimetropim. Num estudo de Pomba, Hasman, Cavaco, Couto, e Aarestrup (2009) em Portugal, já tinha sido isolado um MRSA resistente às fluoroquinolonas.

Este animal apresentava como condições subjacentes hiperadrenocorticismo e paraplegia dos membros posteriores, que levou a classificar mais uma vez esta ITU como complicada (Chairman et al. 2010; Seguin et al., 2003; Pressler & Bartges, 2010).

O paciente em questão nunca tinha apresentado qualquer alteração do tracto urinário ou ITU.

III.3. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu concluir, que utilizando o dobro da dose padrão de enrofloxacin (10 mg/kg) uma vez ao dia e durante 7 dias se consegue uma cura bacteriológica efectiva ao terceiro dia de tratamento e sem recorrência até três semanas depois nos pacientes com ITUc.

Pode também constatar-se que nos casos em que os factores predisponentes à ITUc foram eliminados, o tratamento preconizado teve sucesso e os casos resolveram-se sem recorrência, apesar do tempo de duração do tratamento ser reduzido e inferior ao que é actualmente preconizado para este tipo de ITUs, 10 a 14 dias, podendo prolongar-se por 4 a 6 semanas (Pressler & Bartges, 2010). Esta constatação vai também ao encontro do que é descrito na bibliografia, que aponta a eliminação dos factores concomitantes como o principal factor de sucesso para o tratamento de ITUc (Seguin et al., 2003).

Nos dois casos em que houve falha terapêutica, não ocorreu durante a antibioterapia eliminação dos factores predisponentes, linfoma multicêntrico e abscessos intra - prostáticos, permanecendo estes animais em bacteriúria assintomática.

Com este estudo, ficou clara a importância de um acompanhamento detalhado dos pacientes para a eficácia e curta duração dos tratamentos de ITUc, o que se revela de extrema utilidade no que diz respeito ao aparecimento de estirpes resistentes.

De referir ainda, que em todos os casos se verificou uma correcta administração do antibiótico por parte dos donos, no que respeita à dose administrada bem como à frequência de administração, o que se revelou essencial para o sucesso terapêutico.

Este trabalho permitiu o isolamento de um *Staphylococcus aureus* metilina resistente na etiologia de ITU em cães representando este, cada vez mais, um risco para a saúde humana tendo em conta o seu elevado potencial zoonótico (Couto, Pomba, Moodley & Guardabassi, 2011).

Sugere-se no entanto, o estudo de outros parâmetros, no que respeita à farmacodinâmica das fluoroquinolonas, como por exemplo o parâmetro AUC:CIM que é apontado actualmente como um importante parâmetro farmacodinâmico destes antibióticos (Wright et al., 2000). Para tal seria necessário uma amostra superior que permitirá recolher informações estatisticamente mais significativas.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Ahangar, A. H. & Srivastava, A. K. (2000). Pharmacokinetics of enrofloxacin in febrile cross-bred bovine calves. *Indian Journal of Pharmacology*. 32, 305-308.
- Allen, T. A., Jones, R. L., Purvance, J. (1987). Microbiologic evaluation of canine urine: direct microscopic examination and preservation of specimen quality for culture [abstract] [versão electrónica]. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 190, 1289-1291. Acedido em Jun. 11, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3294768>
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (2011). Simposium Veterinário – Medicamentos e Produtos de Saúde Animal [versão electrónica]. Acedido em Maio. 7, 2011 em: www.apifarma.pt/simposiumvet
- Ball, R. K., Rubin, J. E., Chirino - Trejo, M. & Dowling, P. M. (2008). Antimicrobial resistance and prevalence of canine uropathogens at the western college of veterinary medicine veterinary teaching hospital, 2002-2007. *The Canadian Veterinary Journal*. 49, 985-990.
- Bartges, J. W. (2004). Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 34, 923-933.
- Bartges, J. W. (2007). Bacterial Urinary Tract Infections. In *Proceedings of the North American Veterinary Conference 2007*. Orlando, Florida, USA.
- Baytril, Resumo das características do medicamento aprovado pela INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Acedido em Maio. 07, 2011 em: <http://www.apifarma.pt/sites/simpvetgest/Lists/Medicamentos/BAYTRIL%20PALATAVEL%20150%20mg%20comprimidos.pdf>
- Beutin, L. (1999). *Escherichia coli* as a pathogen in dog and cats. *Veterinary Research*. 30, 285-298.
- Boothe, D. M. (2001). Antimicrobial Drugs. In D. M. Boothe (Eds.), *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics* (1st edition). (pp. 150-175). USA: Elsevier Saunders.
- Boothe, D. M. (2006). Principles of antimicrobial therapy. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 36, 1003-1047.
- Bubenik, L. J., Hosgood, G. L., Waldron, D. R. & Snow, L. A. (2007). Frequency of urinary tract infection in catheterized dogs and comparison of bacterial culture and susceptibility testing results for catheterized and noncatheterized dogs with urinary tract infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(6), 893-899.
- Buckles, E. L., Wang, X., Lane, M. C., Lockatell, C. V., Johnson, D. E., Rasko, D. A., Mobley, H. T. & Donnenberg, M. S. (2009). Role of the k2 capsule in *Escherichia coli* urinary tract infection and serum resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 199, 1689-1697.
- Carter, J. L., Tomson, C. R., Stevens, P. E. & Lamb, E. J. (2006). Does urinary tract infection cause proteinúria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 21, 3031-3037.

- Cavallo, J. D., Bonnet, R., Chardon, H., Chidiac, C., Courvalin, P., Dabernat, H., Drugeon, H., Dubreuil, L., Guery, B., Jarlier, V., Jehl, F., Lambert, T., Leclercq, R., Nicolas-Chanoine, M. H., Plesiat, P., Quentin, C., Rouveix, B., Soussy, C. J., Varon, E. & Weber, P. (2010). Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie - recommandations 2010. Société Française de Microbiologie.
- Çetin, C., Sentürk, S., Kocabiyik, A. L., Temizel, M. & Özel, E. (2003). Bacteriological examination of urine samples from dogs with symptoms of urinary tract infection. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 27, 1225-1229.
- Chairman, M. G., Bjerkklund – Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K.G., Tenke, P. & Wagenlehner, F.(2010). Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*.
- Chews, D. J. & DiBartola, S. P. (1998). Interpretation of canine and feline Urinalysis. USA: Ralston Purina Company.
- CLSI (2006). M100-S16 – Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI.
- CLSI (2008). M31-A3 – Performance standards for antimicrobial disk diffusion and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. 3rd Edition. CLSI.
- Crawford, J. T. & Adams, W. M. (2002). Influence of vestibule vaginal stenosis, pelvic bladder, and recessed vulva on response to treatment for clinical signs of lower urinary tract disease in dogs: 38 cases (1990-1999) [abstract] [versão electrónica]. *The Journal of American Veterinary Medical Association*. 221, 995-999. Acedido em Jun. 11, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12369703>
- Cohn, L. A., Gary, A. T., Fales, W. H. & Madsen, R. W.(2003).Trends in fluorquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 15, 338-343.
- Colgan, R., Nicolle, L. E., Mcglone, A. & Hooton,T. M. (2006). Asymptomatic bacteriuria in adults [versão electronica]. *American Family Physician*. Acedido em Março. 30, 2011 em: <http://www.aafp.org/afp/2006/0915/p985>
- Cooke, C. L., Singer, R. S., Jang, S. S. & Hirsh, D. C. (2002). Enrofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolated from dogs with urinary tract infections. *The Journal of American Veterinary Medical Association*. 220(2), 190-192.
- Couto, N., Pomba, C., Moodley, A. & Guardabassi, L. (2011). Prevalence of meticillin-resistant staphylococci among dogs and cats at a veterinary teaching hospital in Portugal. *Veterinary Record*. 169 (3), 68 - 69.
- DiBartola, S. P. (2010). Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. . In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th edition). (pp. 1955-1969). St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Saunders.
- Dowling, P. M. (1996). Antimicrobial therapy of urinary tract infections. *The Canadian Veterinary Journal*. 37, 438-441.
- Drago, L., Nicola, L., Mattina, R. & De Vecchi, E. (2010). In vitro selection of resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. at *in vivo* fluoroquinolone concentrations [versão electrónica]. *BMC Microbiology*. Acedido em Maio. 30, 2011 em: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2180-10-119>

- Drazenovich, N., Ling, G. V. & Foley, J. (2004). Molecular investigation of *Escherichia coli* strains associated with apparently persistent urinary tract infections in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18, 301-306.
- Drlica, K. & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 61 (3), 377-392.
- Féria, M. C. (2001). Infecção do tracto urinário no cão por *Escherichia coli*: Abordagem molecular ao diagnóstico, fisiopatologia e resistência às beta-lactaminas. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Frimodt - Møller, N. (2002). Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 19, 546-553.
- Gardam, M. A. (2000). Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* an emerging community pathogen? A review of the literature. *Canadian Journal of Infectious Diseases*. 11, 202-211.
- Gatoria, I. S., Saini, N. S., Rai, T. S. & Dwivedi, P. N. (2006). Comparison of three techniques for the diagnosis of urinary tract infections in dogs with urolithiasis. *Journal of Small Animal Practice*. 47, 727-732.
- Hagman, R. & Kühn, I. (2002). *Escherichia coli* strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra: comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis [abstract] [versão electrónica]. *Veterinary Microbiology*. 84, 143-153. Acedido em Jun. 13, 2011 em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03781135010>
- Hammel, S. P. & Bjorling, D. E. (2002). Results of vulvoplasty for treatment of recessed vulva in dogs [abstract] [versão electrónica]. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 38, 79-83. Acedido em Jun. 11, 2011 em: <http://www.jaaha.org/cgi/content/abstract/38/1/79>
- Jin, Y. & Lin, D. (2005). Fungal urinary tract infections in dog and cat: a retrospective study (2001-2004) [abstract] [versão electrónica]. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 41(16), 373-81. Acedido em Maio. 30, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267061>
- Johnson, J. R., Kaster, N. & Kuskowski, M. A. (2003). Identification of urovirulence traits in *Escherichia coli* by comparison of urinary and rectal *E. coli* isolates from dogs with urinary tract infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 41, 337-345.
- Kaneene, J. B., Warnick, L. D., Bolin, C. A., Erskine, R. J., May, K. & Miller, R. (2008). Changes in tetracycline susceptibility of enteric bacteria following switching to non medicated milk replacer for dairy calves. *Journal of Clinical Microbiology*. 46, 1968-1977.
- Kruger, J. M. & Osborne C. A. (1990). The role of viruses in feline lower urinary tract disease [abstract] [versão electrónica]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 4, 71-78. Acedido em Maio. 31, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2187983>
- Labatto, M. A. (2009). Urinary Diseases. In Kirk's (Eds.), *Current Veterinary Therapy*. (XIV edition). (pp. 918 – 925). USA: Elsevier Saunders.

- Lees, G. E. & Rogers, K. S. (1986). Treatment of urinary tract infections in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 189(6), 648-652.
- Ling, G. V. (1984). Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 185, 1162-1164.
- Ling, G. V., Norris, C. R., Franti, C. E., Eisele, P. H., Johnson, D. L., Ruby, A. L. & Jang, S. S. (2001). Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15, 331-347.
- Lloyd, D. H., Boag, A. K. & Loeffler, A. (2007). Dealing with MRSA in companion animal practice. *The European Journal of Companion Animal Practice*. 17, 85-93.
- Loeffler, A. (2008). MRSA in small animal practice: an update. *In Practice*. 30, 538-543.
- Lulich, J. P. & Osborne, C. A. (1996). The impact of age on lower urinary tract disease of dogs. In *Proceedings of a symposium on health & nutrition of geriatric dogs and cats sponsored by Hill's Pet Nutrition*, Orlando, Florida, E.U.A.
- Lulich, J. P. & Osborne, C. A. (2004). Urine culture as a test for cure: why, when, and how? *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 34, 1027-1041.
- Mutsaers, A. J., Widmer, W. R. & Knapp, D. W. (2003). Canine transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17, 136-144.
- Newman, S. J. & Confer, A. W. & Panciera, R. J. (2007) Urinary System. In M. D. McGavin & J. F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (4th Ed.) (pp. 616-91). USA: Mosby (Elsevier)
- Nicolle, L. E. (2002). Epidemiology of urinary tract infections [abstract] [versão electrónica]. *Clinical Microbiology Newsletter*. Acedido em Jun. 14, 2011 em: [www.cmnewsletter.com/article/S0196-4399\(02\)80035-6/abstract](http://www.cmnewsletter.com/article/S0196-4399(02)80035-6/abstract)
- Norris, C. R., Williams, B. J., Ling, G. V., Franti, C. E., Johnson, D. L. & Ruby A. L. (2000). Recurrent and persistent urinary tract infections in dogs: 383 cases (1969-1995). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36, 484-492.
- Orrett, F. A. & Shurland, S. M. (1998). Significance of coagulase-negative staphylococci in urinary tract infections in a developing country [abstract] [versão electrónica]. *Connecticut Medicine*. 62(4), 199-203. Acedido em Maio. 20, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9611415>
- Padilla, J., Osborne, C. A. & Ward, G.E. (1981). Effects of storage time and temperature on quantitative culture of canine urine [abstract] [versão electrónica]. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 178, 1077-1081. Acedido em Jun. 10, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7024224>
- Pallet, A. & Hand, K. (2010). Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 65 (3), 1125-33.
- Papich, M. G. & Riviere, J. E. (2010). Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. In Riviere, J. E., Papich, M. G. (Eds.), *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. (ninth edition). (pp. 983-1013).

- Pascal, S., Haenni, M., Jouy, E., Kempf, I., Madec, J., Meunier, D., Morvan, H., Drugeon, H., Laurentie, M., Laval, A., Leclercq, R. & Toutain, P. (2010). Groupe de travail: antibiogramme veterinaire du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Société Française de Microbiologie.
- Penna, B., Varges, R., Martins, R., Martins, G. & Lilenbaum, W. (2010). In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *Canadian Veterinary Journal*. 51, 738-742.
- Peterson, J., Kauol, S., Fisher, A., Kahn, J. (2008). A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology*. 71, 17-22.
- Polzin, D. J. (1997). Management of recurrent bacterial urinary tract infections. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 19, 47-52.
- Polzin, D. J. (2007). Difficult urinary tract infections. In Proceedings of the Società Culturale Italiana Veterinari per Animali da Compagnia Congress 2007, Rimini, Italy.
- Pomba, C. (2004). Etiologia e critérios de diagnóstico da infecção bacteriana do tracto urinário no cão. *Medicina Veterinária*. 59, 14-24.
- Pomba, C. (2007). Antibioterapia na infecção do tracto urinário por bactérias multirresistentes – discussão de casos. In acta do 18º Curso de Educação Contínua da Associação Portuguesa dos Médicos Veterinários Especialistas em Animais de Companhia. 8 e 9 de Dezembro, Lisboa, Portugal.
- Pomba, C. (2009). Antibioterapia empírica da infecção do tracto urinário. In acta do 15º Encontro da Secção Regional Norte da Associação Portuguesa dos Médicos Veterinários Especialistas em Animais de Companhia. 1 a 2 de Dezembro, Barcelos, Portugal.
- Pomba, C., Cruz, F., Costa, M. & Correia, J. (2005). Infecção do tracto urinário: antibioterapia empírica versus fundamentada nos dados de susceptibilidade nacionais. In acta do 14º Congresso Nacional da Associação Portuguesa dos Médicos Veterinários Especialistas em Animais de Companhia. 20 a 22 de Maio, Estoril, Portugal.
- Pomba, C., Delgado, M., Ferreira, M., Pereira, S., Baptista, B. & Correia, J. (2009). Etiology of canine and feline lower urinary tract infections and surveillance study of antimicrobial resistance in Lisbon, Portugal. In *Proceedings of the 19th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals 2009*. Porto, Portugal.
- Pomba, C., Hasman, H., Cavaco, L., Couto, N. & Aarestrup, F. (2009). First description of an MRSA skin infection in a dog and attending veterinarian in Portugal. In *Proceedings of the American Society for Microbiology meeting on: Methicillin-resistant Staphylococci in Animals: Veterinary and Public Health Implications*, London, United Kingdom 21A.
- Pomba, C., Morais, A., Ribeiro, J., Pereira, E., Batista, D. & Correia, J. (2003). First report of canine incrustated cystitis caused by a multidrug resistant *Corynebacterium urealyticum* in Portugal. In *Proceedings of the National Congress of Microbiology 2003*, Tomar, Portugal.

- Prescott, J. F., Hanna, W. J. B., Reid – Smith, R. & Drost, K. (2002). Antimicrobial drug use and resistance in dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 43, 107 - 116.
- Pressler, B. & Bartges, J. W. (2010). Urinary Tract Infections. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th edition). (pp. 2036 – 2046). USA: Elsevier Saunders
- Pressler, B., Vaden, S. L., Lane, I. F., Cowgill L. D. & Dye, J. A. (2003). *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome [abstract] [versão electrónica]. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 39,263-270. Acedido em Jun. 15, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755200>
- Säeman, M. C., Hörl, W. H. & Weichhart, T. (2007). Uncovering host defenses in the urinary tract: cathelicidin and beyond [versão electrónica]. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Acedido em Jun. 12, 2011 em: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/22/2/347>
- Seguin, M. A., Vaden, S. L., Altier, C., Stone, E. & Levine, J. F. (2003). Persistent urinary tract infections and reinfections in 100 dogs (1989 – 1999). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17, 622-631.
- Shrikhande, S., Thakar, Y. S., Pathak, A. A. & Saoji, A. M. (1996). Species distribution of clinical isolates of Staphylococci [abstract] [versão electrónica]. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. 39(3), 207-10. Acedido em Abril 20, 2011 em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972150>
- Sirois, M. (2007). Urinalysis: Sample Collection and Handling. In *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference 2007*. Orlando, Florida, USA.
- Skov, R., Smyth, R., Larsen, A. R., Bolmstrom, A., Karlsson, A., Mills, K., Frimodt-Moller, N. & Kahlmeter, G. (2006). Phenotypic detection of methicillin resistance in *staphylococcus aureus* by disk diffusion testing and etest on Mueller-Hinton Agar. *Journal of Clinical Microbiology*. 44 (12), 4395-4399.
- Sousa, I. (2007). *Interacção da Enrofloxacina com modelos biomembranares: Influência das suas propriedades físico-químicas*. Dissertação de Mestrado em Tecnologia, Ciência e Segurança Alimentar. Porto: Faculdade de Ciências – Universidade do Porto.
- Stiffler, K, S., McCrackin Stevenson, M. A., Sanchez, S., Barsanti, J. A., Hofmeister, E. & Budsberg, S. C. (2006). Prevalence and characterization of urinary tract infections in dogs with surgically treated type 1 thoracolumbar intervertebral disc extrusion. *Veterinary Surgery*. 35, 330-336.
- Sullivan, L. A., Campbell, V. L. & Onuma, S. C. (2010). Evaluation of open versus closed urine collection systems and development of nosocomial bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 237 (2), 187-190.
- Superti, F., Longhi C., Di Biase A., Tinari, A. Marchetti, M., Pisani, S., Gallinelli C., Chiarini F. & Seganti, L. (2001). Herpes simplex virus type 2 modulates the susceptibility of human bladder cells to uropathogenic bacteria [abstract] [versão electrónica]. *Medical Microbiology and Immunology*. 189, 201-208. Acedido em Jun. 10, 2011 em: <http://www.springerlink.com/content/quq2d6qy9u7gaq1u/>
- Tenover, F. C. (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American Journal of Medicine*. 119 (6A), S3 – S10.

- Thirunavukkarasu, P., Srinivasan, S., Vijayalakshmi, P., Vijayakumar, A., Nambi, A., Vairamuthu, S. & Prathaban, S. (2010). Clinical evaluation of ceftriaxone and tazobactam in canine urinary tract infections. *Intas Polivet*. 11 (I), 84-85.
- Thompson, M. F., Litster, A. L., Platell, J. L. & Trott, D. J. (2011). Canine bacterial urinary tract infections: news developments in old pathogens [versão electrónica]. *The Veterinary Journal*. Acedido em Jun. 1, 2011 em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023310004004>
- Torres, S. M., Diaz, S. F., Nogueira, S. A., Jessen, C., Polzin, D. J., Gilbert, S. M. & Horne, K. L. (2005). Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *Journal of Veterinary Medicine Association*. 227 (2), 239-243.
- Vaden, S. (2011). Can we prevent UTI? In *Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine* 2011. Denver, Colorado, USA.
- Vail, D. M, Allen T. A. & Weiser, G. (1986). Applicability of leukocyte esterase test strip in detection of canine piúria [abstract] [versão electrónica]. *Journal of Veterinary Medicine Association*. 189(11), 1451-3. Acedido em Jun. 15, 2011, em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3804837>
- Varges, R., Penna, B. & Lilenbaum, W. (2009). Urinary tract infection caused by *Corynebacterium urealyticum* in a male dog. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 61 (2), 520-522.
- Voss, A., Meis, J. F. & Hoogkamp-Korstanie, J. A. (1994). Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections [abstract] [versão electrónica]. *Infection*. 22(4), 247 – 51. Acedido em Mar. 20, 2011 em: <http://www.springerlink.com/content/l12221m711741u06/>
- Wagenlehner, F. M. E. & Naber, K. G. (2006). Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 12 (3), 67-80.
- Walker, R. D. (2006). Antimicrobial susceptibility testing methods and interpretation of results. In S. Giguère, Prescott, Baggot, R. D. Walker & Dowling (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (4th Ed). (pp. 11-22).
- Walker, R. D. & Dowling, P. M.(2006). Classes of Antimicrobial Agents: Fluorquinolones. In S.Giguère, Prescott, Baggot, R. D. Walker & Dowling, P. M. (eds.) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. (4th Ed.). (pp. 263-281). USA: Blackwell.
- Walker, R. D. & Giguère, S. (2006). Principles of antimicrobial drug selection and use. In S.Giguère, Prescott, Baggot, R. D. Walker & Dowling, P.M. (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine* (4th Ed.). (pp. 107-113). USA: Blackwell.
- Walker, R. D., Stein, G. E., Hauptman, J. G. & MacDonald, K. H. (1992). Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs [abstract]. *American Journal of Veterinary Research*. 53(12), 2315-2319.
- Ware, W. A. (2006) Infecções do Tracto Urinário. In Nelson R. W & Couto G. C. (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais* (3ª edição). (pp. 599 – 605). USA: Mosby.

- Wood, M. W. (2011). What is a pathogenic UTI? In *Proceedings of American College of Veterinary Internal Medicine* 2011. Denver, Colorado, USA.
- Wooley, R. E. & Blue, J. L. (1976). Quantitative and bacteriological studies of urine specimens from canine and feline urinary tract infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 4(4), 326-329.
- Wright, D. H., Brown, G. H., Peterson M. L. & Rotschafer, J. C. (2000). Application of fluorquinolones pharmacodynamics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 46, 669-683.

ANEXOS

Anexo 1 – Casuística encontrada durante o estágio curricular no Hospital Escolar da FMV-UTL

Tabela 24 - Nº de horas dispendidas em cada serviço

Serviço	Total de horas
Medicina Interna	308
Imagiologia	160
Cirurgia	160
Internamento	528
Total	1156

Gráfico 9 - Distribuição do nº de horas dispendidas em cada serviço

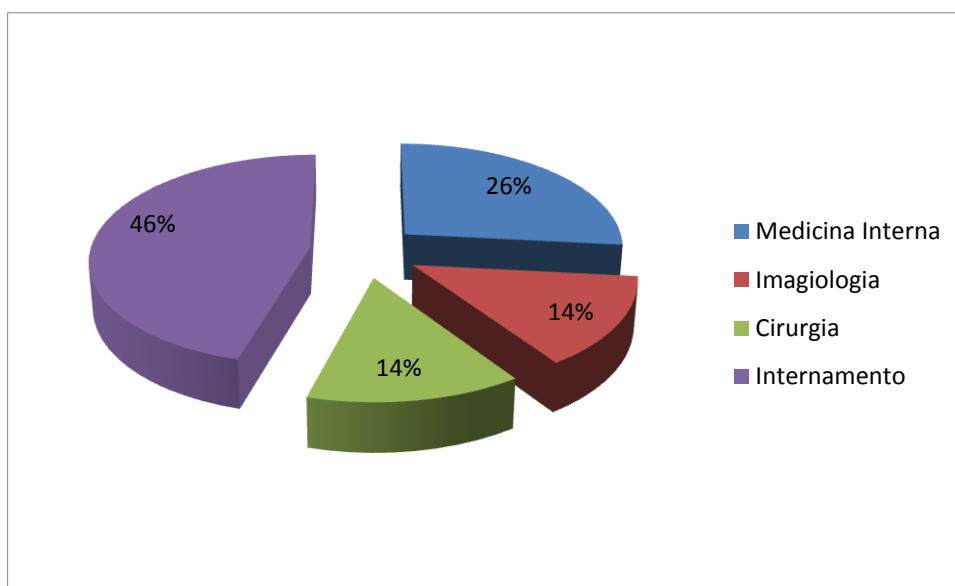


Tabela 25 - Resumo da casuística referente aos diferentes serviços durante o estágio curricular

Área	Espécie	Diagnóstico/ procedimentos	Nº de casos	Nº total de casos	% casos
Vacinações	Canídeos	-	30	45	11,87
	Felídeos	-	15		
Aparelho Locomotor	Canídeos	-	25	30	7,92
	Felídeos		5		
Sistema Gastro-Intestinal	Canídeos	Pancreatite	5	38	10,03
		Suspeita de IBD	5		
		Megaesófago	3		
		Parasitoses	2		
		Gastrite por CE	2		
		Outros	10		
	Felídeos	Megacólon	1		
		Colite	1		
		Outros	9		
Sistema Córdio-respiratório	Canídeos	IC	8	20	5,28
		Pneumonia	2		
		Bronquite crónica	2		
		Outros	5		
	Felídeos	Asma Felina	1		
		Cardiomiopatia Hipertrófica	2		
Sistema Nervoso	Canídeos	<i>Miastenia Gravis</i>	1	4	1,06
		Meningite responsiva a corticoesteróides	1		
		Intoxicação por amitraz	1		
	Felídeos	Intoxicação por permetrinas	1		

Sistema Urinário	Canídeos	ITU	4	46	12,14
		IRC	10		
		Outros	4		
	Felídeos	IRC	20		
		IRA	1		
		Outros	7		
Sistema Reprodutor	Canídeos	Piômetra	5	8	2,11
		Outros	1		
	Felídeos	Piômetra	2		
Oncologia	Canídeos	Suspeita de mastocitoma	2	17	4,49
		Suspeita de neoplasia mamária	6		
		Suspeita de tumor da cavidade oral	2		
		Suspeita de neoplasia das glândulas perianais	1		
	Felídeos	Suspeita de linfoma	3		
		Suspeita de neoplasia mamária	3		
Quimioterapia	Canídeos	Mastocitoma	2	14	3,69
		Outros	8		
	Felídeos	-	4		

Dermatologia	Canídeos	Dermatite alérgica à picada da pulga	7	42	11,08
		Dermatite atópica	10		
		Dermatofitose	1		
		Otites	9		
		Outros	10		
	Felídeos	Dermatite alérgica	2		
		Dermatofitose	3		
Oftalmologia	Canídeos	Úlcera da córnea	1	5	1,32
		Distiquíase	2		
		Queratoconjuntivite seca	1		
		Prolapso da glândula da membrana nictitante	1		
	Felídeos	-	-	-	-
Doenças Infeciosas	Canídeos	Parvovirose	7	48	12,66
		Leptospirose	7		
		Leishmaniose	20		
		Doença de Lyme	1		
	Felídeos	PIF	3		
		FIV/FelV	5		
		Coriza	5		

Outros tratamentos e procedimentos	Canídeos	Lavagem auricular	1	57	15,04
		Resolução de otohematoma	2		
		Colheita de sangue para análises	10		
		PAAF	6		
		Limpeza de feridas	7		
		Remoção de pontos	6		
		Penso	7		
		Teste de estimulação de ACTH	4		
	Felídeos	Remoção de pontos	3		
		Limpeza de feridas	2		
		Colheita de sangue para análises	6		
		Penso	2		
		PAFF	1		
Traumatologia	Canídeos	Lacerações	2	5	1,32
		Politraumatismo	1		
	Felídeos	Politraumatismo	1		
Total				379	100

IBD - “Inflammatory Bowel Disease”/Doença Intestinal Crónica

CE - Corpo Estranho

IC - Insuficiência Cardíaca

ITU - Infecção do Tracto Urinário

IRC - Insuficiência Renal Crónica

IRA - Insuficiência Renal Aguda

PIF - Peritonite Infecciosa Felina

FIV - “Feline Immunodeficiency Vírus”, Vírus da Imunodeficiência Felina

FelV - “Feline Leukemia Vírus”, Vírus da Leucose Felina

ACTH - “Adrenocorticotropic hormone”/ Hormona adrenocorticotrófica

PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina

Tabela 26 - Casuística referente às intervenções cirúrgicas efectuadas durante o estágio curricular

Cirurgia	Espécie	Nº de casos	Nº total de casos
Destartarização	Canídeo	1	2
	Felídeo	1	
Ovariohisterectomia	Canídeo	5	10
	Felídeo	5	
Orquiectomia	Canídeo	3	8
	Felídeo	5	
Herniorrafia	Canídeo	2	2
Mastectomia total	Canídeo	2	3
	Felídeo	1	
Mastectomia parcial	Canídeo	3	4
	Felídeo	1	
Exérese de nódulos	Canídeo	3	4
	Felídeo	1	
Osteossíntese do fémur	Canídeo	1	1
Piómetra	Canídeo	2	3
	Felídeo	1	
Total			37

ANEXO 2 – Inquérito epidemiológico realizado aos animais da amostra inicial em T0

T0 – código do paciente:

Data:

Eficácia da enrofloxacin na ITUc no cão

Proprietário: _____ Tlf: _____

Nome do paciente: _____ Espécie: _____ Raça: _____ Idade: _____ Sexo: _____

1. Quando foi adquirido? _____

2. Zona onde vive: _____ Cidade ☐ Campo ☐

3. Vive: só em casa ☐ Quintal/Jardim ☐ em casa mas com acesso à rua ☐

4. Vive com mais animais em casa: Sim ☐ Não ☐

Se sim, quais? Cães ☐ Gatos ☐ outros _____

5. Vacinado ☐ Desparasitado ☐

6. Já teve algumas doenças anteriormente? Sim ☐ Não ☐

Se sim, qual/quais? _____

Que tratamento efectuou? _____

7. O seu animal já fez alguma cirurgia? Sim ☐ Não ☐

Se sim, qual? _____

8. O seu animal já teve alguma infecção urinária? Sim ☐ Não ☐

Se sim, tomou antibiótico? Sim ☐ Não ☐ qual? _____

Foi efectuado algum destes procedimentos? Urina tipo II ☐ Urocultura ☐ TSA ☐ RX ☐ Ecografia ☐

9. O seu animal já teve outra alteração do tracto urinário?

Sim ☐ Não ☐

Se sim, qual? Cálculo ☐ cristais ☐ incontinência urinária ☐ outra _____

10. O seu animal tomou algum antibiótico nos últimos meses? Sim ☐ Não ☐

Se sim, há quanto tempo? _____ qual o antibiótico? _____

11. Na última semana, reparou em algum destes sinais no seu animal?

Febre ☐ **Disúria** (dificuldade em urinar) ☐ **Poliúria** (aumento da quantidade de urina) ☐ **Alteração**

do cheiro da urina ☐ **Periúria** (urinar em locais inapropriados) ☐ **Hematúria** (sangue na urina) ☐

Polaquiúria (urinar muitas vezes, pouca quantidade) ☐ **Piúria** (presença de pús na urina) ☐

Alteração da cor ☐ **Dor abdominal** ☐ **Corrimento uretral independente da micção** Sim ☐

Não ☐

12. O seu animal toma alguma medicação actualmente?

Sim ☐ Qual? _____ Não ☐

13. Qual o método utilizado na colheita da urina? Cistocentese ☐ colheita livre do jacto intermédio ☐ Algaliação ☐

ANEXO 3 – Inquérito epidemiológico realizado aos proprietários na recepção de cada amostra

T1/T2/T3 – código do paciente:

Data:

Eficácia da enrofloxacina na ITUc no cão

Nome do paciente: _____ Tlf: _____

Nome do proprietário: _____

1. Desde a última vez notou algum destes sinais no seu animal?

Febre ☐ **Disúria** (dificuldade em urinar) ☐ **Poliúria** (aumento da quantidade de urina) ☐
Alteração do cheiro da urina ☐ **Periúria** (urinar em locais inapropriados) ☐ **Hematúria**
(sangue na urina) ☐ **Polaquiúria** (urinar muitas vezes, pouca quantidade) ☐ **Piúria**
(presença de pús na urina) ☐ **Dor abdominal** ☐ **Alteração da cor** ☐ **Corrimento uretral**
independente da micção Sim ☐ Não ☐

2. Tem conseguido fazer correctamente o antibiótico ao seu animal?

Sim ☐ Não ☐

Frequência _____ Dose _____

3. Notou alguma reacção adversa na administração do antibiótico?

Sim ☐ Não ☐

Se sim, qual? _____

ANEXO 4 – Resumo das histórias clínicas dos pacientes com ITUc

❖ Paciente C3/2010 – Tim-Tim

Canídeo, macho de 13 anos e sem raça determinada (SRD). Vacinado e desparasitado. Vive no campo, em quintal com mais cães.

Apresenta-se à consulta com disúria e polaquiúria, sendo que o dono refere também alteração do cheiro e cor da urina.

Este paciente tem história de acompanhamento veterinário por várias causas destacando-se, claudicação dos membros posteriores e otite parasitária que há data da consulta se encontravam resolvidas. De destacar, a ocorrência de episódios refractários de disúria por problemas osteoarticulares no terço posterior do corpo (bexiga neurogénica) e episódio de prostatite com tenesmo estrangúria e disúria, com análises sanguíneas normais tendo feito antibioterapia (enrofloxacina 150 mg/kg SID durante 10 dias), anti-inflamatórios e acetato de osaterona. Ao momento da consulta a única medicação efectuada era corticoterapia via oral para problemas osteoarticulares. Tem história cirúrgica de Orquiectomia, na altura da qual se mantêm os problemas articulares com disúria, tendo sido realizada ecografia que revelou: sinais de cistite/ areias ligeiras – infiltração lipídica, Urina tipo II com pH 6; densidade: 1020; glucose: negativo; eritrócitos: negativo e urocultura com resultado negativo.

Foi então realizada colheita de urina pelo método de colheita livre do jacto intermédio e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 5.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico preconizado neste estudo, enrofloxacina 10 mg/kg SID durante 7 dias. A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11.

Até ao momento de escrita desta dissertação o animal não apresentou qualquer outra alteração do tracto urinário.

❖ Paciente C4/2010 – Xai-Xai

Cão, macho de 11 anos e SRD. Desparasitado mas não vacinado. Vive em quintal, sem mais animais.

Apresenta-se à consulta com piúria e o dono refere também alteração do cheiro da urina.

Este paciente tinha sido, previamente acompanhado e tratado no veterinário para úlcera indolente da córnea, Erlichiose e Rickettsiose que há data da consulta se encontravam resolvidas. Não apresenta história de alterações do tracto urinário. Tem história cirúrgica de queratoplastia. O dono reporta que no momento da consulta o paciente não toma qualquer medicação.

Foi então realizada colheita de urina pelo método de cistocentese e realizadas urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 6. Foi também realizada ecografia em T0 que revelou, **Bexiga** moderadamente distendida e parede difusamente espessada com superfície irregular. Na parede do trígono vesical (Figura 8) a nível da inserção dos ureteres espessamento difuso e marcado assimétrico. Estruturas parietais polipóides. Sem evidência de litíase vesical (Figura 6). Alterações compatíveis com cistite crónica ou processo neoplásico. **Próstata** normodimensionada com lobos simétricos, limites regulares e bem definidos, ecotextura heterogénea e ecogenecidade mista. Presença de múltiplas estruturas quísticas intra-prostáticas de pequenas dimensões com limites bem definidos e conteúdo anecogénico - alterações compatíveis com quistos prostáticos (Figura 7). **Rim esquerdo** apresenta cavidade piélica discretamente dilatada. Dilatação uniforme e ligeira do uréter esquerdo desde a junção pielouretral até à sua inserção vesical (hidroureter). **Rim direito** apresenta córtex renal com ecogenecidade aumentada e ecotextura heterogénea, transição cortico - medular atenuada e irregular e arquitectura medular mantida. Cavidade piélica não dilatada. Presença de interface hiperecogénica na região medular do terço médio com 0,35cm de diâmetro e sombra acústica posterior associada. **Uretér direito** apresenta-se discreta e uniformemente dilatado (0,25 cm), desde a junção pielouretral até à inserção do trígono vesical (hidroureter). A hiperecogenecidade do córtex renal pode ser compatível com processos não patológicos de envelhecimento, nefrite intersticial, glomerulonefrite ou nefrocalcinose. As alterações observadas nos sistemas colectores e respectivos ureteres podem ser compatíveis com patologia infecciosa (pielouretrite) ou hidronefrose/hidroureter secundárias a obstrução das vias urinárias distais. Presença de **linfadenopatia intra-abdominal**. Linfonodo ilíaco médio apresenta dimensões ligeiramente aumentadas, forma e margens regulares, textura homogénea e ecogenecidade mantida. Apresenta lesão circular hipoecogénica com 0,29 cm de diâmetro e limites mal definidos e irregulares. Alterações compatíveis com hiperplasia reaccional satélite (dx): reacção granulomatosa ou infiltrado neoplásico)

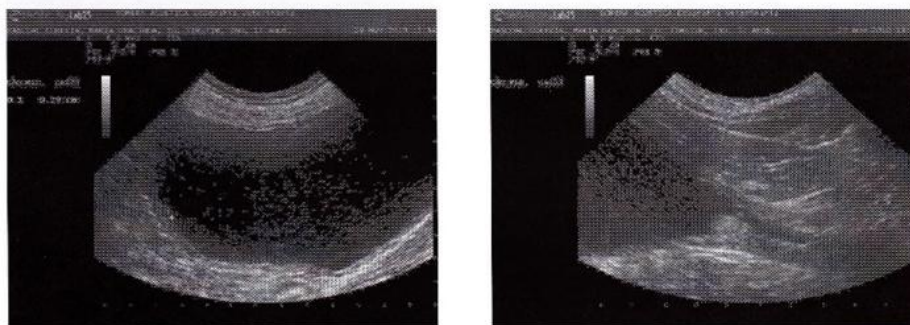


Figura 6 - Imagem ecográfica em T0 da bexiga (à esquerda) e trígono da bexiga (à direita).
Imagens reproduzidas com autorização do Dr. Rui Ferreira.

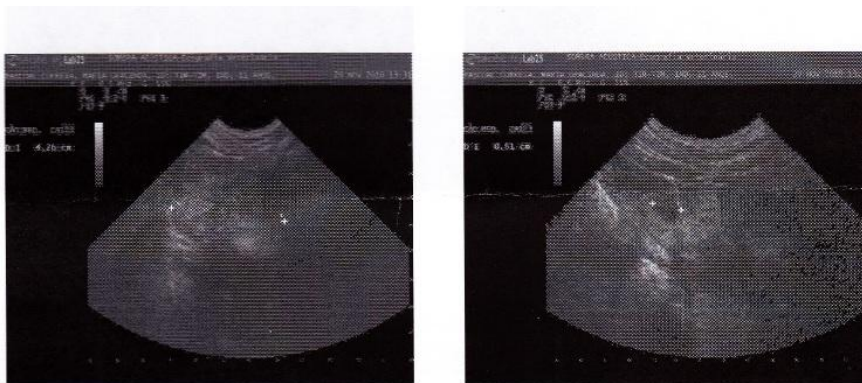


Figura 7 - Imagem ecográfica em T0 da próstata em corte transversal (à esquerda) e próstata com lesão quística (à direita). Reproduzidas com autorização do Dr. Rui Ferreira.

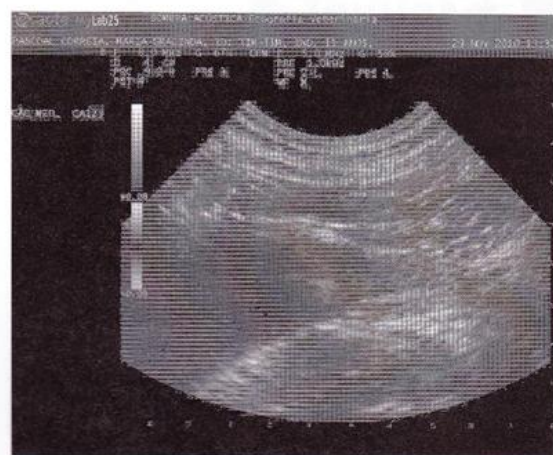


Figura 8 - Imagem ecográfica em T0 da bexiga – trígono. Reproduzido com autorização do Dr. Rui Ferreira.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico preconizado neste estudo, enrofloxacin 10 mg/kg SID durante 7 dias. A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11. Para avaliação da resposta ao tratamento foi efectuado novo exame ecográfico em T3 (5 dias após fim de antibiótico) que revelou, **Próstata** - presença de múltiplas estruturas quísticas intra-prostáticas de pequenas dimensões com limites bem definidos e conteúdo anecogénico que atingem uma dimensão máxima de 0,66 cm de diâmetro ao nível da extremidade craneal do lobo prostático esquerdo (Figura 9). Alterações compatíveis com quistos prostáticos. **Bexiga** pouco volumosa, com parede difusamente espessada (0,34 cm) e superfície regular. Sem lesões parietais com projecção endoluminal. Sem ecos em suspensão e sem evidência de litíase. Atendendo ao volume reduzido apresentado, o exame ecográfico da parede vesical não é conclusivo. As cavidades piélicas de ambos os rins continuam discretamente dilatadas. Tendo em conta o exame ecográfico anterior a pielectasia bilateral descrita pode ser compatível com sequelas de patologia infecciosa (pielouretrite) previamente diagnosticada (dx: pielonefrite crónica). A interface

hiperecogénica observada no rim direito pode ser compatível com mineralização distrófica, calcificação secundária a abscesso ou neoplasia, ar ou nefrolitíase.

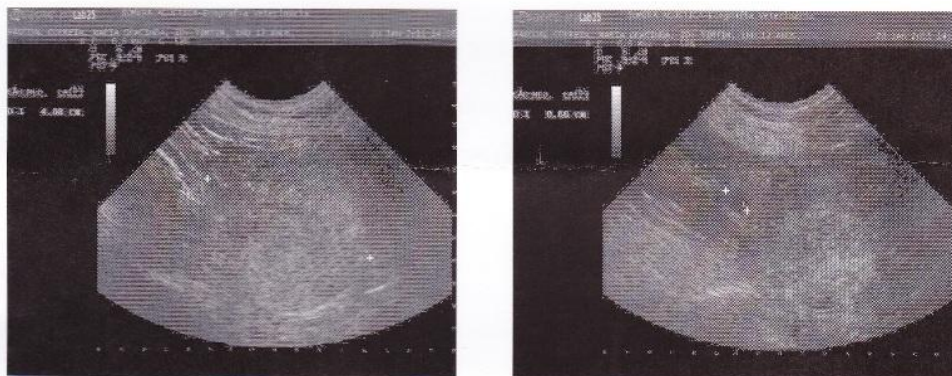


Figura 9 - Imagem ecográfica em T3 da próstata - corte longitudinal (à esquerda) e próstata com lesão quística (à direita). Reproduzido com autorização do Dr. Rui Ferreira.

Até há data de escrita desta dissertação não apresentou qualquer alteração do tracto urinário.

❖ **Paciente C5/2010 - Bupas**



Figura 10 - Paciente C5/2010 - Bupas. Imagem reproduzida com autorização da Professora Doutora Conceição Peleteiro.

Canídeo, fêmea de 12 anos e raça Labrador retriever, vacinada e desparasitada. Vive em casa com acesso à rua e sem mais animais.

Apresenta-se à consulta com poliúria e dona refere também alteração do cheiro da urina. Este paciente vinha a ser seguido no veterinário devido a linfoma multicêntrico diagnosticado por PAAF ganglionar, através de consultas frequentes e realização de protocolo de quimioterapia CHOP. Apresenta também, história de episódio de ITU com realização de urianálise que revelou a presença de cristais de estruvite e urocultura com resultado positivo para *E. coli* tendo feito tratamento com AMC. Tem história cirúrgica de

esplenectomia. No momento da consulta a medicação efectuada é endovenosa com agentes quimioterápicos sem mais outra medicação.

Foi então realizada colheita de urina pelo método de colheita livre do jacto intermédio e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 7.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico preconizado neste estudo, enrofloxacina 10 mg/kg SID durante 7 dias. A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11.

Após 5 dias do término da antibioterapia (T3) desenvolveu novo episódio de ITU recorrente sem sinais clínicos, tendo sido feita ecografia abdominal que revelou tudo normal à excepção de útero com aumento de espessura de cerca de 1 cm com conteúdo hipoecogénico. Não foi, no entanto efectuada qualquer outra medicação tendo permanecido em bacteriúria assintomática até ser eutanasiada.

❖ Paciente C6/2011 – Nina

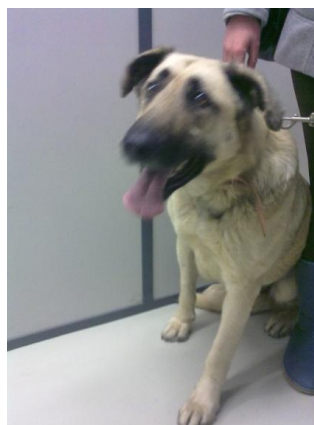


Figura 11 - Paciente C6/2010 - Nina. Imagem reproduzida com autorização do proprietário.

Canídeo, fêmea esterilizada de 11 anos e SRD, vacinada e desparasitada. Vive em quintal com mais cães.

Apresenta-se à consulta com polaquiúria, hematúria e donos referem perda de peso acentuada em 2 semanas.

Não apresenta história de qualquer patologia tendo sido sempre saudável. Tem história cirúrgica de ovariectomia. Na altura da consulta não toma qualquer medicação. O exame de estado geral encontra-se normal à excepção da má condição corporal.

Foi feita colheita de sangue para hemograma, bioquímicas e pesquisa de Leishmaniose e colheita de urina através de colheita livre do jacto intermédio para realização de urianálise e urocultura, cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 8. Foi ainda realizada ecografia que revelou, **Bexiga** moderadamente distendida, com espessamento severo

crânio ventro - dorsal da parede, 1,46 cm conteúdo hipoeecogénico em suspensão. Zona do trígono sem espessamento. Existência de dois pólipos caudais ao espessamento da parede, estruturas polipóides hipereecogénicos e homogéneos. **Rim esquerdo** 7,03 cm normodimensionado, boa transição cortico - medular, aumento da cavidade piélica (7 mm cavidade piélica) sem alteração do córtex renal. **Rim direito** normodimensionado, boa transição cortico - medular, aumento da ecogenecidade do córtex, sem alteração da cavidade piélica. De resto tudo normal.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico, neste caso um pouco diferente daquele que foi preconizado neste estudo, devido há indicação da ocorrência de uma possível pielonefrite tendo sido assim o protocolo alargado a 3 semanas com a mesma dose (10 mg/kg) e a mesma posologia, uma vez ao dia (Tabela 11).

A ecografia de revisão uma semana após o término da antibioterapia (T4) confirmou a suspeita inicial de CCT, sendo que o paciente não voltou a efectuar qualquer outra terapêutica nem voltou a comparecer à consulta de seguimento no hospital.

❖ **Paciente C7/2011 – Alex**



Figura 12 - Paciente C7/2011 - Alex. Imagem reproduzida com autorização do proprietário.

Canídeo, macho, de 13 anos e SRD, sem vacinação ou desparasitação. Vive em casa com acesso à rua e com mais uma cadela.

Apresenta-se à consulta com tenesmo, anorexia há cerca de dois dias, hematúria e estrangúria no dia da consulta. Segundo a dona, apresenta por vezes alguma incontinência no entanto continua activo e bem-disposto. O exame de estado geral não revelou qualquer alteração.

Tem história pregressa de claudicação dos membros anteriores por processo abcessiforme no cotovelo, hiperplasia mamária, lesões pruriginosas, hipertricose, alterações oftalmológicas e hiperplasia benigna da próstata com prostatite tendo sido tratado com AMC e acetato de osaterona. Apresenta também história de ITU tendo se realizado urianálise que revelou, PH 7,5, densidade 1,035, Proteínas de 300 mg/dl e eritrócitos 80 cél/µl; ao exame de sedimento: 50 - 60 leucócitos e 10 - 15 células epiteliais de descamação. Foi também

realizada urocultura que se revelou positiva para *Proteus mirabilis* e cujos resultados do TSA se encontram ilustrados na Tabela 27. No momento da consulta encontra-se a fazer medicação condroprotectora. Não apresenta história cirúrgica.

Foi então realizada colheita de urina pelo método de colheita livre do jacto intermédio e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 9.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico preconizado neste estudo, enrofloxacin 10 mg/kg SID durante 7 dias. A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11.

Aos 7 dias de antibioterapia (T2) a urocultura revelou-se novamente positiva, desta vez com o aparecimento de uma nova estirpe bacteriana, *E.coli* revelando assim o desenvolvimento de uma superinfecção. Passados 19 dias do final da antibioterapia a urocultura revela o aparecimento de dois tipos de colónias bacterianas, *E.coli* e *Proteus mirabilis*. Em todo o processo o animal manteve-se assintomático, continuando até a altura de escrita desta dissertação sem qualquer outro tratamento adicional.

Tabela 27 - Resultado do TSA para *Proteus mirabilis* em 9/11/2010 do paciente C7/2010

Antibiótico	Resultado
Amoxicilina	Sensível
Amoxicilina + Ác. Clavulânico	Sensível
Cefalotina	Sensível
Cefuroxima	Sensível
Enrofloxacin	Sensível
Gentamicina	Sensível
Nitrofurantoína	Resistente
Tetraciclina	Resistente
Trimetropim+Sulfametoxazol	Sensível
Cefovecina	Sensível

❖ Paciente C12/2011 - BECAS

Canídeo, fêmea inteira de 8 anos de idade e raça caniche. Vacinada mas não desparasitada. Vive com donos desde os dois meses de idade, em casa com acesso à rua e sem mais animais.

Apresenta-se à consulta com hematúria e polaquiúria no entanto donos referem actividade normal e sem perda de apetite, tendo sido sempre foi saudável. Tem história cirúrgica de destartarização.

Foi realizada colheita de urina pelo método de colheita livre do jacto intermédio e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 10.

Com o diagnóstico de ITU (T0) foi então iniciado o protocolo terapêutico preconizado neste estudo, enrofloxacina 10 mg/kg SID durante 7 dias. A resposta ao tratamento encontra-se ilustrada na Tabela 11.

Até ao momento de escrita desta dissertação o animal não apresentou qualquer outra alteração do tracto urinário.

❖ **Paciente C13/2011 – NIKITA**

Canídeo, fêmea esterilizada de 12 anos de idade e SRD. É vacinada e desparasitada. Foi adoptada de uma instituição com seis meses. Vive em casa com acesso à rua e com mais um gato.

Apresenta-se à consulta com disúria, sem mais outra alteração.

Tem história clínica prévia de esgana ainda em cachorra e é seguida clinicamente devido a paraplegia dos membros posteriores, deslocando-se em aparelho fisioterápico e hiperadrenocorticismismo diagnosticado há cerca de um ano. Tem história cirúrgica de ovariectomia. A única medicação efectuada na altura da consulta é o trilostano.

Foi então realizada colheita de urina por cistocentese e submetida a urianálise e urocultura cujos resultados se encontram ilustrados no Anexo 11. Este animal foi no entanto excluído do estudo visto que o resultado do TSA revelou resistência à enrofloxacina.

Anexo 5 – Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina realizadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C3\2010

Casos:	C3/2010			
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3
Resultado	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Doença concomitante	Patologia osteoarticular – bexiga neurogénica			
Método de Colheita	Livre	Livre	Livre	Livre
URIANÁLISE:				
Exame físico:				
Cor	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Aspecto	Límpido	Ligeiramente turvo	Límpido	Límpido
Depósito	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Cheiro	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>
pH	7	7	6,5	6,5
Densidade	1,018	1,012	1,016	1,015
Exame químico:				
nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl
proteínas	100 mg/dl	Negativo	Negativo	Negativo
eritrócitos	200 cél/μl	Negativo	Negativo	200 cél/μl
corpos cetónicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
bilirrubina	+	Negativo	Negativo	+
glucose	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
leucócitos	125 cél/μl	Negativo	Negativo	Negativo
Exame de Sedimento				
eritrócitos	50 a 100	0	0	4 a 5
leucócitos	15 a 20	0	0	1 a 2
cilindros	-	-	-	-
células epiteliais	2	0	1 a 2	0
cristais	-	-	-	-
Outros:	Cocos e bacilos +++	-	-	-

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3
Mck	Colónias não fermentadoras brancas	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml			
COS	Colónias cinzentas não hemolíticas	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml			
CLED	-			
Contagem	-			
Gram	Cocos +			
Oxidase	Negativo			
Catalase	Negativo			
Outro método	BBL cristal (API 20 E - não identificável)			
Microorganismo Identificado	<i>Staphylococcus cohnii</i>			

Mck - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 6 – Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C4/2010

Casos:	C4/2010			
Parâmetros/ Tempo	T0	T1	T2	T3
Resultado	Positivo	Não efectuado	Não efectuado	Negativo
Doença concomitante	Alteração polipóide da bexiga e quistos prostáticos + HBP			
Método de Colheita	Cistocentese			Cistocentese
URIANÁLISE:				
Exame físico:				
Cor	Amarelo			Amarelo
Aspecto	Turvo			Ligeiramente turvo
Depósito	Presente			Ausente
Cheiro	Alterado			<i>Sui generis</i>
pH	6,5			7
Densidade	1,018			1,015
Exame químico:				
nitritos	Negativo			Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl			0,2 EU/dl
proteínas	30 mg/dl			30 mg/dl
eritrócitos	80 cél/μl			Indeterminado
Corpos cetónicos	Negativo			Negativo
bilirrubina	Negativo			Negativo
glucose	Negativo			Negativo
leucócitos	500 cél/μl			Negativo
Exame de Sedimento				
eritrócitos	1 a 2			0
leucócitos	20 a 25			0
cilindros	-			-
células epiteliais	1 a 2			3 a 4
cristais	-			Oxalato de cálcio + mono e dihidratados
Outros:	bacilos +++			cocobacilos ++

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3
McK	Colónias fermentadoras rosa			Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml			-
COS	Colónias brancas hemolíticas			Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml			-
CLED	-			-
Contagem	-			-
Gram	Cocos -			-
Oxidase	-			-
Catalase	-			-
Outro método	API 20 E			-
Microorganismo Identificado	<i>E. coli</i>			-

HBP - hiperplasia benigna da próstata

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 7 - Resultados da urianálise urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1,T2,T3 e após 2 dias de T3 (T3 (R)) do paciente C5/2010

Casos:	C5/2010				
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3	T3 (R)
Resultado	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
Doença concomitante	Linfoma multicêntrico				
Método de Colheita	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre
URIANÁLISE:					
Exame físico:					
Cor	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Aspecto	Turvo	Límpido	Límpido	Turvo	Turvo
Depósito	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
Cheiro	Fétido	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	Fétido
pH	7,5	7	6	6	7,5
Densidade	1,015	1,012	1,015	1,015	1,015
Exame químico:					
nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl
proteínas	30 mg/dl	30 mg/dl	300 mg/dl	30 mg/dl	30 mg/dl
eritrócitos	Indeterminado	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
corpos cetónicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
bilirrubina	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
glucose	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
leucócitos	125 cél/μL	Negativo	Negativo	Negativo	125 cél/μL
Exame de Sedimento					
eritrócitos	raros	0	0	0	raros
leucócitos	5 a 10	0	raros	0	10 a 15
cilindros	-	-	-	-	-
células epiteliais	-	-	0 a 1	-	1
cristais	Oxalato de cálcio + mono e dihidratados	-	Oxalato de cálcio ++ mono e dihidratados	-	Oxalato de cálcio ++ mono e dihidratados
Outros:	cocobacilos ++	-	-	-	cocobacilos ++

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3	T3 (R)
McK	Positivo	Negativo	Negativo	Colónias brancas redondas e fermentadoras	Colónias brancas redondas e fermentadoras
Contagem	> 10000 UFC/ml			> 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml
COS	Positivo	Negativo	Negativo	Colónias brancas redondas	Colónias brancas redondas
Contagem	-	-	-	> 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml
CLED	-	-	-	-	-
Contagem	-	-	-	-	-
Gram	cocobacilos -	-	-	cocobacilos -	cocobacilos -
Oxidase	-	-	-	-	-
Catalase	-	-	-	-	-
Outro método	API 20 E	-	-	-	-
Microorganismo Identificado	<i>E. coli</i>	-	-	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 8 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C6/2011

Casos:	C6/2011			
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3
Resultado	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Doença concomitante	Pielonefrite e CCT			
Método de Colheita	Livre	Livre	Livre	Livre
URIANÁLISE:				
Exame físico:				
Cor	Vermelho	Vermelho escuro	Acastanhado	Rosado
Aspecto	Turvo	Turvo	Turvo	Turvo
Depósito	Abundante	Presente	Presente	Presente
Cheiro	<i>Sui generis</i>	Alterado	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>
pH	7,5	8,5	8,5	8
Densidade	1,035	1,015	1,015	1,015
Exame químico:				
nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl
proteínas	300 mg/dl	> 2000 mg/dl	300 mg/dl	> 2000 mg/dl
eritrócitos	200 cél/μl	200 cél/μl	200 cél/μl	200 cél/μl
corpos cetónicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
bilirrubina	Negativo	++	+	Negativo
glucose	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
leucócitos	15 cél/μl	15 cél/μl	15 cél/μl	15 cél/μl
Exame de Sedimento				
eritrócitos	> 300	50 a 100	45 a 50	> 100
leucócitos	5 a 7	5 a 10	1 a 2	3 a 4
cilindros	-	-	-	-
células epiteliais	2 a 3	1 a 2	1 a 2	1 a 2
cristais	-	-	-	estruvite +
Outros:	-	-	-	-

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3
McK	Colónias arredondadas fermentadoras e não fermentadoras	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml	-	-	-
COS	Colónias arredondadas e esbranquiçadas com <i>swarming</i>	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	-	-	-	-
CLED	-	-	-	-
Contagem	-	-	-	-
Gram	cocobacilos -	-	-	-
Oxidase	Negativo	-	-	-
Catalase	-	-	-	-
Outro método	API 20 E	-	-	-
Microorganismo Identificado	<i>E. coli</i>	-	-	-

CCT - carcinoma das células de transição

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 9 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 e passados 14 dias de T3 (T3 (R))do paciente C7/2011

Casos:	C7/2011				
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3	T3 (R)
Resultado	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Doença concomitante	Bacteriúria assintomática e abscessos prostáticos + HBP				
Método de Colheita	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre
URIANÁLISE:					
Exame físico:					
Cor	Castanho	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Aspecto	Turvo	Ligeiramente turvo	Ligeiramente turvo	Turvo	Turvo
Depósito	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Abundante
Cheiro	Alterado	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	Fétido
pH	8	8	7	7	8
Densidade	1,015	1,015	1,015	1,015	1,015
Exame químico:					
nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl
proteínas	300 mg/dl	30 mg/dl	30 mg/dl	Negativo	> 2000 mg/dl
eritrócitos	200 cél/μl	25 cél/μl	80 cél/μl	200 cél/μl	200 cél/μl
corpos cetónicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
bilirrubina	Negativo	Negativo	+	+	Negativo
glucose	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
leucócitos	500 cél/μl	125 cél/μl	70 cél/μl	500 cél/μl	500 cél/μl
Exame de Sedimento					
eritrócitos	50 a 100	20 a 25	20 a 25	10 a 20	> 50
leucócitos	7 a 10	raros	10 a 15	> 50	45 a 50
cilindros	-	-	-	-	-
células epiteliais	2 a 3	4 a 5	15 a 20	> 100	50 a 100
cristais	estruvite +	-	-	-	-
Outros:	-	-	-	-	-

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3	T3 (R)
McK	Colónias circulares cinzentas não fermentadoras	Colónias circulares fermentadoras e não fermentadoras	Colónias fermentadoras brancas	Colónias circulares fermentadoras e não fermentadoras	-
Contagem	> 10000 UFC/ml	< 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml	-
COS	Colónias circulares cinzento metálico	Colónias circulares brancas	Colónias circulares brancas	Colónias circulares brancas	-
Contagem	> 10000 UFC/ml	< 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml	> 10000 UFC/ml	-
CLED	-	-	-	-	Colónias fermentadoras e colónias brancas não fermentadoras
Contagem					> 10000 UFC/ml
Gram	bacilos -	-	cocobacilos -	cocobacilos -	-
Oxidase	Negativo	-	-	-	-
Catalase	-	-	-	-	-
Outro método	API 20 E	-	-	-	-
Microorganismo Identificado	<i>Proteus mirabilis</i>	-	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E.coli</i> e <i>Proteus mirabilis</i>

HBP - hiperplasia benigna da próstata

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - Agar de cistina lactose deficiente em electrolitos

ANEXO 10 - Resultados da urianálise e urocultura referentes às colheitas de urina efectuadas em T0, T1, T2 e T3 do paciente C12/2011

Casos:	C12/2011			
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3
Resultado	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Doença concomitante	Litíase vesical			
Método de Colheita	Livre	Livre	Livre	Livre
URIANÁLISE:				
Exame físico:				
Cor	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo
Aspecto	Turvo	Límpido	Límpido	Límpido
Depósito	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Cheiro	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>	<i>Sui generis</i>
pH	8,5	7	7	7
Densidade	1,015	1,015	1,015	1,015
Exame químico:				
nitritos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
urobilinogénio	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl	0,2 EU/dl
proteínas	100 mg/dl	100 mg/dl	100 mg/dl	100 mg/dl
eritrócitos	200 cél/μl	Negativo	Indeterminado	Negativo
corpos cetónicos	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
bilirrubina	Negativo	Negativo	+	+
glucose	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
leucócitos	15 cél/μl	Negativo	Negativo	Negativo
Exame de Sedimento				
eritrócitos	5 a 7	3 a 5	2 a 5	1 a 2
leucócitos	20 a 40	2 a 3	1 a 2	1 a 2
cilindros	-	-	-	-
células epiteliais	2 a 3	1 a 2	1 a 2	1 a 2
cristais	oxalato de cálcio dihidratado ++	oxalato de cálcio dihidratado ++	oxalato de cálcio dihidratado +	oxalato de cálcio dihidratado +
Outros:	microbiota mista +++	-	-	-

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3
McK	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	-	-	-	-
COS	Colónias circulares brancas	Negativo	Negativo	Negativo
Contagem	> 10000 UFC/ml	-	-	-
CLED	-	-	-	-
Contagem	-	-	-	-
Gram	Cocos +	-	-	-
Oxidase	Negativo	-	-	-
Catalase	Negativo	-	-	-
Outro método	BBL cristal	-	-	-
Microorganismo Identificado	<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 11 - Resultados da urianálise e urocultura referentes à colheita de urina em T0 do paciente C13/2011

Casos:	C13/2011			
Parâmetros/Tempo	T0	T1	T2	T3
Resultado	Positivo			
Doença concomitante	Cushing+ cistite secundária a terapêutica com corticoesteróides			
Método de Colheita	Cistocentese			
URIANÁLISE:				
Exame físico:				
Cor	Amarelo			
Aspecto	Turvo			
Depósito	Presente			
Cheiro	<i>Sui generis</i>			
pH	6			
Densidade	1,046			
Exame químico:				
nitritos	Negativo			
urobilinogénio	0,2 EU/dl			
proteínas	Indeterminado			
eritrócitos	Negativo			
corpos cetónicos	Negativo			
bilirrubina	Negativo			
glucose	Negativo			
leucócitos	Negativo			
Exame de Sedimento				
eritrócitos	< 5			
leucócitos	<5			
cilindros	-			
células epiteliais	-			
cristais	oxalato de cálcio dihidratado +++			
Outros:	cocos +++			

UROCULTURA	T0	T1	T2	T3
McK	Negativo			
Contagem	-			
COS	Colónias circulares cinzentas			
Contagem	> 10000 UFC/ml			
CLED	-			
Contagem	-			
Gram	Cocos +			
Oxidase	Negativo			
Catalase	Positivo			
Outro método	BBL cristal			
Microorganismo Identificado	<i>Staphylococcus aureus</i>			

McK - agar McKonkey

COS - meio agar Columbia com 5% de sangue de carneiro

CLED - agar de cistina lactose deficiente em electrólitos

ANEXO 12 - Resumo submetido para Congresso ECVIM-CA 2011, Sevilha, Espanha

Constança Pomba

From: congress@ecvim-ca.org
Sent: quinta-feira, 14 de Abril de 2011 18:53
To: cpomba@fmv.utl.pt
Subject: Abstract submission



Dear Mrs. Constança Pomba,
You have submitted the following abstract:

Abstract title

Author

Co-author(s)

Society

Keywords

Presentation Preference

Abstract text

Complicated UTIs (cUTIs) are associated with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or the presence of an underlying disease that interferes with host defense mechanisms and have an increase risk of failing therapy. The aim of this study was to evaluate the concentration-dependent bactericidal properties of enrofloxacin using the double of the standard dosage, once daily, during 7 days in the treatment of canine cUTIs. During 3 months, fourteen dogs with lower UTI clinical signs, as well as factors suggesting a potential cUTI, and absence of previous antimicrobial chemotherapy were enrolled in the study. Patients were evaluated clinically (with a directed owner inquiry) and samples were collected for urinalysis and urine culture at days 0, 3, 7 and 12. Bacteriology and antimicrobial susceptibility testing were performed by standard methods and CLSI susceptibility criteria were applied. Out of the 14 patients, 7 presented significant bacteriuria (SB) by *Escherichia coli* (n=3), *Staphylococcus cohnii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=1), and one methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) characterized by: $>10^5$ CFU/ml, pyuria of 10 WBC/400X high magnification field (n=6) and <5 WBC (n=1). At day 0, all isolated uropathogenic bacteria were susceptible to fluoroquinolones except for the MRSA isolate. Besides SB, 6 patients had a structural or functional abnormality of the genitourinary tract (neurogenic bladder, n=2; benign prostatic hyperplasia (BPH) with polypoid cystitis, n=1; BPH with prostatic abscesses, n=1; cystourethritis, n=1; cell transitional carcinoma (CTC) with pyelonephritis, n=1) and one had an underlying disease that interfered with the host defense mechanisms (multicentric lymphoma). Thus, 6 patients had cUTIs and were selected for the 7 days longitudinal enrofloxacin 10 mg/kg SID treatment. The CTC with pyelonephritis patient did not follow the standard treatment, being weekly evaluated during 4 weeks and considered bacteriological cured at week 1 but always haematuric. The remaining 5 patients were all bacteriological cured at day 3. Five days post-treatment, two dogs had positive urine cultures: one relapse, the lymphoma patient and one re-infection, asymptomatic bacteriuria - prostatic abscesses. Three dogs with cUTIs were successfully treated without recurrence (3 week follow up). The evaluated 7 day 10mg/kg SID regimen was useful in the cases of cUTIs in which the structural or functional abnormality of the genitourinary tract was resolved. This small study demonstrates that a detailed evaluation of patients is essential for the efficacy of shorter duration treatments of cUTIs.

Abstract internet id

**A LONGITUDINAL STUDY OF ENROFLOXACIN
EFICACY FOR THE TREATMENT OF CANINE
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS**

Prof Pomba, Constança, Faculty of Veterinary Medicine,
Technical University of Lisbon, LISBOA, Portugal
(Presenting author)

Dias, I., Faculty of Veterinary Medicine, Technical
University of Lisbon, LISBOA, Portugal

Couto, N., Faculty of Veterinary Medicine, Technical
University of Lisbon, LISBOA, Portugal

Gomes, J., Faculty of Veterinary Medicine, Technical
University of Lisbon, LISBOA, Portugal

ESVNU - European Society of Veterinary Nephrology and
Urology

Complicated urinary tract infection; dog; therapy

Poster presentation

172

ANEXO 12 - E-mail de aprovação do estudo para comunicação em painel no Congresso ECVIM-CA 2011, Sevilha, Espanha

Constança Pomba

From: Rosa Viera <rosa.viera@ciencias.veterinaria.pt>
Sent: quinta-feira, 23 de Junho de 2011 13:02
To: conpomba@trivulfi.pt
Subject: Research Communication ECVIM-CA Congress 2011



23 June 2011

Research Communication ECVIM-CA Congress 2011, Seville, Spain

Dear Dr. Pomba,

It gives the Scientific Committee of the ECVIM-CA Congress 2011 great pleasure to inform you that your research communication has been accepted as a **poster presentation**.

Title:	A LONGITUDINAL STUDY OF ENROFLOXACIN EFFICACY FOR THE TREATMENT OF CANINE COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS
Number:	RE-P-5
Society:	ESVNU
Presenting author:	Pomba

Posters should be in **A0 format, and in portrait orientation (84,1 cm width and 118,9 cm length)**. There will be an area in the exhibit hall for all posters – please mount your poster before Thursday 8th September 10:00 am, and do not dismantle it before Saturday 10th September 17:00 pm. You are required to be present at your poster site during the Poster wine and cheese reception on Thursday 8 September from 16:40-17:40, in order to respond to questions from the audience.

Poster research communications from authors aged < 35 years are eligible for an **award**. The winners will be announced at the farewell party on Saturday 10 September.

Presenting authors of accepted scientific research communications are eligible for a reduced rate of entrance to the scientific programme of the entire congress. Therefore, we would advise you to register for the Congress as soon as possible online at www.ecvimcongress.org. Just to reiterate: you as presenter of an accepted research communication have to register as well.

Your research communication will be available in the proceedings book and will be published on the website www.vin.com. We consider this to be an attractive way to disseminate the excellent information from our scientific presentations.

Please inform us as soon as possible (info@ecvimcongress.org) if you are not able to display your poster and to be present for the poster session. Failure to inform us about a cancellation will result in removal of your abstract from the proceedings and may result in you being barred from submitting research communications to future congresses.

We are looking forward to meeting you and reading your research communication in Seville.

Kind regards,

Dr Alex German

Anexo 13 – Resumo publicado nos *Proceedings* do Congresso ECVIN – CA 2011, Sevilha, Espanha



POSTER NO. RE-P-4

A DOUBLE BLIND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF 2 FOODS FOR THE DISSOLUTION OF STRUVITE UROLITHS IN 32 CATS

L.D. Melendez¹, J. Lulich², J. Kruger³, J. Merrills³, J. Macleay³, H. Albasan², I. Paetlau-Robinson³, M. Richter³, S. Steck³, S. Davidson², D. Forrester¹, C. Osborne²

¹Hills Pet Nutrition, TOPEKA, United States of America, ²University of Minnesota, ST. PAUL, United States of America ³Michigan State University, EAST LANSING, United States of America

Foods promoting struvite urolith dissolution may be designed for rapid dissolution or may be formulated for dissolution and life-long maintenance feeding. The purpose of this study was to compare the efficacy and rate of dissolution of two such foods.

In an IACUC approved study, 32 client-owned adult cats (25 F, 7 M) with suspected naturally occurring struvite uroliths (mineral composition based on history, radiographs, urinalysis, urine culture and physical examination) were randomized to either a dry maintenance food (TF n=16) or a dry food known to dissolve struvite uroliths (CF n=16). The clinical care team and owner were blinded to treatment. The TF was formulated to provide 0.06% Mg (DM), 0.65% P, 35% protein, and a calculated target urine pH value (UpH) of 6.2-6.4. The CF was formulated to provide 0.06% Mg (DM), 0.77% P, 35% protein, and a targeted urine pH of 5.9-6.1. Owners were advised to feed the food exclusively in an amount to maintain body condition. After food assignment radiographs were performed weekly until there was no evidence of uroliths or until the uroliths were the same size or larger. Physical examination, complete blood count (time 0 only), serum chemistry profile, urinalysis and urine culture were conducted at the beginning and conclusion of the study. Statistical analysis was by ANOVA.

Five cats were dismissed ex post facto for non-struvite uroliths and were replaced. All struvite uroliths dissolved. Both foods were palatable. There was interaction between the time to dissolve and the size of the largest stone but not age, body condition score or the presence of multiple stones. Based on radiographs the adjusted mean \pm SEM for days to dissolution in the CF cats was 13.1 ± 2.6 days (range 6-28 days) and in the TF cats was 26.0 ± 2.6 days (range 7-52 days) ($P < 0.05$).

All cats had similar UpH values at study start (Control 6.12 ± 0.096 , Test 6.34 ± 0.099). Cats consuming the CF had significantly lower UpH values at the time of dissolution compared to cats consuming the TF: mean UpH value for the Control group was 6.08 ± 0.105 compared to 6.43 ± 0.109 ($p < 0.05$) for the Test group. Mean urine specific gravity values at baseline and at dissolution were not different between or within groups. This study provides evidence that clinicians may choose either food to facilitate struvite dissolution based on clinical assessment of individual cases and owner preferences.

POSTER NO. RE-P-5

A LONGITUDINAL STUDY OF ENROFLOXACIN EFFICACY FOR THE TREATMENT OF CANINE COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

C. Pomba, I. Dias, N. Couto, J. Gomes

Faculty of Veterinary Medicine, Technical University of Lisbon, LISBOA, Portugal

Complicated UTIs (cUTIs) are associated with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or the presence of an underlying disease that interferes with host defense mechanisms and have an increase risk of failing therapy. The aim of this study was to evaluate the concentration-dependent bactericidal properties of enrofloxacin using the double of the standard dosage,

once daily, during 7 days in the treatment of canine cUTIs. During 3 months, fourteen dogs with lower UTI clinical signs, as well as factors suggesting a potential cUTI, and absence of previous antimicrobial chemotherapy were enrolled in the study. Patients were evaluated clinically (with a directed owner inquiry) and samples were collected for urinalysis and urine culture at days 0, 3, 7 and 12. Bacteriology and antimicrobial susceptibility testing were performed by standard methods and CLSI susceptibility criteria were applied. Out of the 14 patients, 7 presented significant bacteriuria (SB) by *Escherichia coli* (n=3), *Staphylococcus cohnii* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=1), and one methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) characterized by: $>10^5$ CFU/ml, pyuria of 10 WBC/400X high magnification field (n=6) and <5 WBC (n=1). At day 0, all isolated uropathogenic bacteria were susceptible to fluoroquinolones except for the MRSA isolate. Besides SB, 6 patients had a structural or functional abnormality of the genitourinary tract (neurogenic bladder, n=2; benign prostatic hyperplasia (BPH) with polypoid cystitis, n=1; BPH with prostatic abscesses, n=1; cystourethritis, n=1; cell transitional carcinoma (CTC) with pyelonephritis, n=1) and one had an underlying disease that interfered with the host defense mechanisms (multicentric lymphoma). Thus, 6 patients had cUTIs and were selected for the 7 days longitudinal enrofloxacin 10 mg/kg SID treatment. The CTC with pyelonephritis patient did not follow the standard treatment, being weekly evaluated during 4 weeks and considered bacteriological cured at week 1 but always haematuric. The remaining 5 patients were all bacteriological cured at day 3. Five days post-treatment, two dogs had positive urine cultures: one relapse, the lymphoma patient and one re-infection, asymptomatic bacteriuria - prostatic abscesses. Three dogs with cUTIs were successfully treated without recurrence (3 week follow up). The evaluated 7 day 10mg/kg SID regimen was useful in the cases of cUTIs in which the structural or functional abnormality of the genitourinary tract was resolved. This small study demonstrates that a detailed evaluation of patients is essential for the efficacy of shorter duration treatments of cUTIs.

POSTER NO. RE-P-6

A PROSPECTIVE, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF THE EFFECT OF RHUBARB EXTRACT ON SPONTANEOUS KIDNEY DISEASE IN DOGS

A.M. van Dongen, G. van Straten, J. Rothuizen

Utrecht University, Veterinary Faculty, UTRECHT, The Netherlands

Chronic kidney disease (CKD) is common in many species including dogs.

It is usually progressive, irrespective of the initiating factor. Several experimental studies and clinical trials concluded that rhubarb extract had a delaying effect on the progression of CKD.

This study aimed to assess the effect of commercially available rhubarb extract (15 mg/kg BID) on CKD in dogs in a placebo controlled double blinded prospective manner. Criteria used were: clinical performance, blood pressure, renal parameters in blood (plasma creatinine, urea, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, complete blood count, total protein and albumin) and urinalysis (specific gravity, sediment and protein/creatinine ratio).

Dogs diagnosed with CKD and plasma creatinine levels higher or equal to 125 mmol/L, were enrolled provided that their history and laboratory findings were not indicative of acute kidney injury in the preceding month (e.g. repeated and comparable plasma creatinine levels for at least one month), no other clinical significant diseases were present and that they did not receive concomitant drugs likely to interfere with the treatment under study. Clinical